

AN

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ Offiziell
⑩ DE 198 04 085 A 1

⑲ Aktenzeichen: 198 04 085.7
⑳ Anmeldetag: 3. 2. 98
㉑ Offenlegungstag: 5. 8. 99

⑤ Int. Cl.⁶:
C 07 D 235/14

C 07 D 235/20
C 07 D 401/12
C 07 D 403/12
C 07 D 413/14
C 07 D 405/12
C 07 D 417/12
C 07 D 277/28
C 07 D 263/56
C 07 D 307/81
C 07 D 209/14
A 61 K 31/33

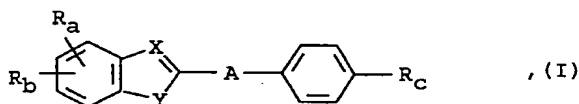
DE 198 04 085 A 1

⑦1 Anmelder:
Boehringer Ingelheim Pharma KG, 55218
Ingelheim, DE

⑦2 Erfinder:
Ries, Uwe, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE;
Hauel, Norbert, Dipl.-Chem. Dr., 88433
Schemmerhofen, DE; Mihm, Gerhard, Dipl.-Chem.
Dr., 88400 Biberach, DE; Priepke, Henning,
Dipl.-Chem. Dr., 88447 Warthausen, DE; Binder,
Klaus, Dipl.-Biol. Dr., 65187 Wiesbaden, DE;
Stassen, Jean Marie, Dipl.-Chem. Dr., 88447
Warthausen, DE; Wienen, Wolfgang, Dipl.-Biol. Dr.,
88400 Biberach, DE; Zimmermann, Rainer,
Dipl.-Bio.-Chem., 88441 Mittelbiberach, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤4 5-Gliedrige heterocyclische kondensierte Benzoderivate, deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel
- ⑤7 Die vorliegende Erfindung betrifft neue 5gliedrige heterocyclische kondensierte Benzoderivate der allgemeinen Formel



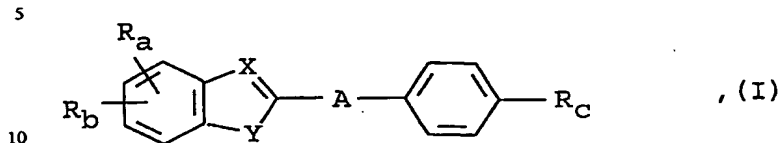
in der

R_a bis R_c, A, X und Y wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R_c eine Cyanogruppe darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R_c eine der nachfolgenden Amidinogruppen darstellt, sowie deren Tautomere und deren Stereoisomere weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine anti-thrombotische Wirkung.

DE 198 04 085 A 1

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue 5-gliedrige heterocyclische kondensierte Benzoderivate der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R_c eine Cyanogruppe darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R_c eine der nachfolgenden Amidinogruppen darstellt, sowie deren Tautomere und deren Stereoisomere weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung.

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind somit die neuen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sowie deren Herstellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung.

In der obigen allgemeinen Formel bedeutet

A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Carbonyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe mono- oder disubstituierte Methylengruppe,

X ein Stickstoffatom oder eine $-R_1C=$ Gruppe, in der

R_1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, eine C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe darstellt,

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine $-R_2N-$ Gruppe, in der

R_2 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-5} -Alkylgruppe,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylgruppe substituiert ist,

eine C_{1-5} -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkoxy-carbonyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkoxy-carbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist, oder

eine $n-C_{2-4}$ -Alkylgruppe, die endständig durch eine Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N- C_{1-3} -Alkyl-piperazinogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten cyclischen Reste zusätzlich durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein können,

R_a ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

R_b eine R_3-CO-C_{3-5} -cycloalkyl-, $R_3-SO_2-NR_4$ -, $R_3-CO-NR_4$ -, R_5NR_6-CO -, $R_5NR_6-SO_2$ - oder $R_5NR_6-CO-C_{3-5}$ -cycloalkyl-Gruppe, in denen

R_3 eine C_{1-6} -Alkyl- oder C_{5-7} -Cycloalkylgruppe,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine C_{5-7} -Cycloalkyl-, Phenyl-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-, Carboxy- C_{1-3} -alkylamino-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonylamin-, Phenylsulfonylamin- oder Tetrazolylgruppe substituiert ist,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkoxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkoxygruppe substituiert ist,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine Imidazolyl- oder Benzimidazolylgruppe substituiert ist, wobei der Imidazolteil der vorstehend erwähnten Gruppen durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen oder durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann,

eine durch eine durch C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Trifluormethyl-, Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppen gegebenenfalls mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine durch eine durch 3 oder 4 Methylgruppen substituierte Phenylgruppe, eine Naphthyl-, Pyridinyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe,

R_4 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-5} -Alkyl- oder C_{5-7} -Cycloalkylgruppe,

eine C_{1-5} -Alkylgruppe, die durch eine Carboxygruppe oder durch eine C_{1-5} -Alkoxy-carbonylgruppe, in der der Alkoxylteil in 2- oder 3-Stellung zusätzlich durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, substituiert ist,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine Aminocarbonyl-, Hydroxyaminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl- oder C_{5-7} -Alkyliminocarbonylgruppe substituiert ist, wobei der C_{6-7} -Alkyliminoteil zusätzlich in 4-Stellung durch eine Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkoxy-carbonyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkoxy-carbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)- C_{1-3} -alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl-, Morpholinocarbonyl- oder 4- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-piperazinocarbonylgruppe substituiert ist,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)- C_{1-3} -alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe, die an einem Kohlenstoffatom des Alkylaminoteils jeweils zusätzlich durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -

Alkoxy-carbonylgruppe substituiert sind, substituiert ist,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist, in der ein Alkylteil zusätzlich in 2- oder 3-Stellung durch eine Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine 4-(Morpholinocarbonyl- C_{1-3} -alkyl)-piperazinocarbonyl-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-pyrroli-

dinyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidinylgruppe substituiert ist, oder
 eine n-C₂₋₄-Alkylgruppe, die endständig durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, C₅₋₇-Alkylenimino- oder Morpholino-
 gruppe substituiert ist,
 R₅ eine C₁₋₅-Alkyl- oder C₅₋₇-Cycloalkylgruppe,
 eine Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die im Alkylteil durch ein Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert sein
 kann, 5
 eine n-C₂₋₄-Alkylgruppe, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-
 aminogruppe substituiert ist,
 eine durch eine durch C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppen gegebene-
 nenfalls mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine 10
 durch 3 oder 4 Methylgruppen substituierte Phenylgruppe, eine Naphthyl-, Pyridinyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe,
 R₆ eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C₁₋₅-Alkylgruppe,
 eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Car-
 boxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist, oder
 eine n-C₂₋₄-Alkylgruppe, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)- 15
 aminogruppe substituiert ist, oder
 einer der Reste R₅ oder R₆ ein Wasserstoffatom, wobei der andere der Reste die für R₅ und R₆ vorstehend erwähnten Be-
 deutungen besitzt, oder
 R₅ und R₆ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Al-
 kylgruppen substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, die zusätzlich durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Al-
 koxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein können oder an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Benzolring
 ankondensiert sein kann, darstellen, 20
 oder R₆ eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder C₅₋₇-Cycloalkylaminogruppe, die am Stickstoffatom durch eine Phenyl-
 aminocarbonyl-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylamino-C₁₋₃-alkylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbo-
 nyl-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₃₋₅-Cycloalkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, N-(Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, N- 25
 (C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₃₋₅-cycloalkylaminogruppe substituiert ist,
 eine in 4-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituierte Piperidinogruppe,
 eine in 4-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Piperazinogruppe,
 eine C₂₋₄-Alkylsulfonylgruppe, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist,
 eine 4-Oxo-3,4-dihydro-phthalazinyl-1-yl- oder 4-Oxo-2,3-diazaspiro[5.5]undec-1-en-1-yl-Gruppe, 30
 eine durch eine C₅₋₇-Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituierte Methylgruppe, in der die Methylgruppe durch eine
 Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,
 eine durch eine C₃₋₅-Cycloalkyl- oder C₃₋₅-Alkylgruppe substituierte Carbonyl- oder Methylgruppe, wobei der Cycloal-
 kylteil zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert
 sein kann und der Methylteil durch eine C₁₋₃-Alkoxy- oder C₁₋₄-Alkylaminogruppe substituiert ist, 35
 eine C₅₋₇-Cycloalkyl-N-(carboxy-C₁₋₃-alkoxy)-iminomethylen- oder C₅₋₇-Cycloalkyl-N-(C₁₋₃-alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-al-
 koxy)-iminomethylen-Gruppe, die im Cycloalkylteil jeweils zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kön-
 nen,
 eine Phosphinylgruppe, die durch eine C₁₋₆-Alkyl- oder C₅₋₇-Cycloalkylgruppe und durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-,
 Carboxy-C₁₋₃-alkoxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkoxygruppe substituiert ist, 40
 eine Piperidinogruppe, in der in 2-Stellung eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylegruppe ersetzt ist,
 eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₅-Alkylgruppe substituierte Tetrazolylgruppe,
 eine durch eine durch C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppen gegebene-
 nenfalls mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Phenylsulfonylegruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden
 sein können, 45
 eine Sufimidoylgruppe, die am Schwefelatom durch eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe substituiert ist und am Stickstoffatom
 zusätzlich durch eine C₂₋₄-Alkanoyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₂₋₄-alkanoyl-
 oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₂₋₄-alkanoylgruppe substituiert sein kann,
 eine in 1-Stellung durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Imidazolyl-
 gruppe, welche zusätzlich durch eine C₁₋₅-Alkylgruppe substituiert sein kann, 50
 eine C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine C₅₋₇-Cycloalkylaminocarbonylgruppe substitu-
 iert ist, oder
 eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine 1-Imidazolylgruppe, wobei der Imidazolylteil zusätzlich durch eine oder zwei
 C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, oder durch eine in 2-Stellung durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Al-
 koxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte 1-Benzimidazolylgruppe substituiert ist, und 55
 R_c eine Cyanogruppe oder eine Amidinogruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgrup-
 pen, durch eine oder zwei C₁₋₈-Alkoxy-carbonylgruppen oder durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein
 kann.

Unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest ist beispielsweise eine Hydroxygruppe,
 eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, 60
 Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkoxy-carbonyl-
 gruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-,
 tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbo-
 nyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl-C₁₋₆-alkoxy-carbo-
 nylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C₁₋₃-Alkyl- 65
 sulfonyle-C₂₋₄-alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-carbonyl- oder R₇CO-O-(R₈CR₉)-O-CO-Gruppe,
 in der
 R₇ eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

R₈ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und
 R₉ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,
 zu verstehen.

Desweiteren schließen die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr
 als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobu-
 tylgruppe etc. ein.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel sind diejenigen, in denen

A eine gegebenenfalls durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Methy-
 lengruppe, eine Carbonyl- oder Iminogruppe,

X ein Stickstoffatom oder eine -R₁C= Gruppe, in der

R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe darstellt,

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -R₂N- Gruppe, in der

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₅-Alkylgruppe,

eine Benzylgruppe, die im Phenylteil durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert sein kann,

eine C₁₋₅-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-carbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-
 Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist, oder

eine n-C₂₋₄-Alkylgruppe, die endständig durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino- oder Morpholinogruppe substituiert ist,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R₅ eine R₃-CO-C₃₋₅-cycloalkyl-, R₃-SO₂-NR₄-, R₃-CO-NR₄-, R₅NR₆-CO-, R₅NR₆-SO₂- oder R₅NR₆-CO-C₃₋₅-cyclo-
 alkyl-, Gruppe, in denen

R₃ eine C₁₋₄-Alkyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder Benzylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Tetrazolyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alk-
 oxy-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonylaminogruppe substituiert ist,

eine durch eine durch Methyl-, Methoxy-, Trifluormethyl-, Carboxy- oder Methoxy-carbonylgruppen gegebenenfalls
 mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine durch eine

durch 3 oder 4 Methylgruppen substituierte Phenylgruppe, eine Naphthyl-, Pyridinyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₅-Alkyl- oder C₅₋₇-Cycloalkylgruppe,

eine C₁₋₅-Alkylgruppe, die durch eine Carboxygruppe oder durch eine C₁₋₅-Alkoxy-carbonylgruppe, in der der Alkoxy-
 teil in 2- oder 3-Stellung zusätzlich durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Aminocarbonyl-, Hydroxyaminocarbonyl- oder Piperidinocarbonylgruppe substi-
 tuiert ist, wobei der Piperidinenteil zusätzlich in 4-Stellung durch eine Dimethylaminogruppe substituiert sein kann,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylamino-
 carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylamino-car-

bonyl-, Morpholinocarbonyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinocarbonylgruppe substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylamino-
 carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylamino-

carbonylgruppe, die an einem Kohlenstoffatom des Alkylaminoteils jeweils zusätzlich durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-
 Alkoxy-carbonylgruppe substituiert sind,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist, in der ein Al-
 kylteil zusätzlich in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine 4-(Morpholinocarbonyl-C₁₋₃-alkyl)-piperazinocarbonyl- oder N-
 (C₁₋₃-Alkyl)-pyrrolidinylgruppe substituiert ist, oder

eine n-C₂₋₃-Alkylgruppe, die endständig durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, C₅₋₇-Alkylenimino- oder Morpholino-
 gruppe substituiert ist,

R₅ eine C₁₋₅-Alkyl- oder C₅₋₇-Cycloalkylgruppe,

eine Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die im Alkylteil durch ein Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert sein
 kann,

eine Phenyl-, Naphthyl-, Pyridinyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe und

R₆ eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C₁₋₅-Alkylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Car-
 boxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine n-C₂₋₃-Alkylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe sub-
 stituiert ist, oder

einer der Reste R₅ oder R₆ ein Wasserstoffatom, wobei der andere der Reste die für R₅ und R₆ vorstehend erwähnten Be-
 deutungen besitzt, oder

R₅ und R₆ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Car-
 boxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, an die zusätzlich
 über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Benzolring ankondensiert sein kann, darstellen,

oder R₆ eine Amino-, Methylamino-, Cyclopentylamino- oder Cyclohexylaminogruppe, die jeweils am Stickstoffatom
 durch eine Phenylaminocarbonyl-, N-Phenyl-methylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylaminomethylcarbonyl-, Hydroxy-

carbonylmethylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylmethylaminocarbonylgruppe substituiert sind,

eine in 4-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituierte Piperidinogruppe,

eine in 4-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Piperazinogruppe,

eine C₂₋₃-Alkylsulfonylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine 4-Oxo-3,4-dihydro-phthalazinyl-1-yl- oder 4-Oxo-2,3-diazaspiro[5.5]undec-1-en-1-yl-Gruppe,

eine durch eine Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder C₃₋₅-Alkylgruppe substituierte Carbonyl- oder Methylgruppe, in denen
 der Methylteil durch eine C₁₋₃-Alkoxy- oder C₁₋₄-Alkylaminogruppe substituiert ist und der Cycloalkylteil zusätzlich

durch eine Methyl-, Carboxymethyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylmethylgruppe substituiert sein kann, eine Cyclohexyl-N-(carboxymethoxy)-iminomethylen- oder Cyclohexyl-N-(C₁₋₃-alkoxy-carbonylmethoxy)-iminomethylen-Gruppe, die im Cyclohexylteil jeweils zusätzlich durch eine Methylgruppe substituiert sein können, eine Phosphinylgruppe, die durch eine C₃₋₆-Alkylgruppe und durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxymethoxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylmethoxygruppe substituiert ist, 5
eine Piperidinogruppe, in der in 2-Stellung eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₅-Alkylgruppe substituierte Tetrazolylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Phenyl- oder Phenylsulfonylgruppe, eine Sufimidoylgruppe, die am Schwefelatom durch eine Cyclohexylgruppe substituiert ist und am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C₂₋₄-Alkanoyl-, Carboxymethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonylmethyl-, Carboxy-C₂₋₃-alkanoyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₂₋₃-alkanoylgruppe substituiert sein kann, 10
eine in 1-Stellung durch eine Carboxymethyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylmethylgruppe substituierte Imidazolylgruppe, welche zusätzlich durch eine C₁₋₅-Alkylgruppe substituiert sein kann, eine C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine C₅₋₇-Cycloalkylaminocarbonylgruppe substituiert ist, oder 15
eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine 1-Imidazolylgruppe, wobei der Imidazolylteil zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, oder durch eine in 2-Stellung durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte 1-Benzimidazolylgruppe substituiert ist, und R_c eine Cyanogruppe oder eine Amidinogruppe, die durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen, durch eine oder zwei C₁₋₈-Alkoxy-carbonylgruppen oder durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, bedeuten, 20
deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.
Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen
A eine Methylen- oder Iminogruppe,
X ein Stickstoffatom oder eine -R₁C= Gruppe, in der 25
R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methylgruppe darstellt,
Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -R₂N- Gruppe, in der
R₂ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Benzyl-, 4-Carboxybenzyl- oder 4-Methoxycarbonylbenzylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist, eine Methylgruppe, die durch eine Carboxymethylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylmethylaminocarbonyl- 30
gruppe substituiert ist, oder
eine n-C₂₋₃-Alkylgruppe, die endständig durch eine Morpholinogruppe substituiert ist,
R_a ein Wasserstoffatom,
R_b eine R₃-CO-(1,1-cyclopropyl)-, R₃-SO₂-NR₄-, R₃-CO-NR₄-, R₅NR₆-CO-, R₅NR₆-SO₂- oder R₅NR₆-CO-C₃₋₅-(1,1-cyclopropyl)-Gruppe, in denen 35
R₃ eine C₁₋₃-Alkyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe, eine Methylgruppe, die durch eine Tetrazolyl-, Carboxymethoxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonylmethoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonylaminogruppe substituiert ist, eine Phenyl-, Naphthyl-, Pyridinyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe.
R₄ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder Cyclopentylgruppe, 40
eine C₁₋₅-Alkylgruppe, die durch eine Carboxygruppe oder durch eine C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist, eine Methylgruppe, die durch eine 4-Dimethylamino-piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, 4-Methylpiperazino- oder 4-Morpholinocarbonylmethyl-piperazinocarbonylgruppe substituiert ist, eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-methylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxymethylaminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonylmethylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkoxy-carbonylmethylaminocarbonylgruppe 45
substituiert ist, eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist, in der ein Alkylteil zusätzlich in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxymethylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylmethylaminocarbonylgruppe substituiert ist, in der die Methylgruppe des Methylaminoteils jeweils zusätzlich durch eine Aminocarbonylmethylgruppe substituiert ist, 50
eine n-C₂₋₃-Alkylgruppe, die endständig durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino- oder Morpholinogruppe substituiert ist,
R₅ eine C₁₋₅-Alkyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, Naphthyl-, Pyridinyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe, R₆ eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C₁₋₅-Alkylgruppe, 55
eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Carboxymethylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkyloxycarbonylmethylaminocarbonylgruppe substituiert ist, oder
R₅ und R₆ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine durch eine Carboxymethyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-methylgruppe substituierte Pyrrolidinogruppe oder eine Pyrrolidinogruppe, an die zusätzlich über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Benzolring ankondensiert ist, darstellen, 60
oder R_b eine N-Pyrrolidinocarbonyl-methylamino-, Phenylsulfonyl-, 4-Oxo-2,3-diaza-spiro[5.5]undec-1-en-1-yl- oder C₃₋₅-Alkyl-tetrazolylgruppe, eine Cyclohexylcarbonylgruppe, die durch eine Methyl-, Carboxymethyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylmethylgruppe substituiert ist, 65
eine Cyclohexyl-N-(carboxymethoxy)-iminomethylen- oder Cyclohexyl-N-(C₁₋₃-alkoxy-carbonylmethoxy)-iminomethylen-Gruppe, die im Cyclohexylteil jeweils zusätzlich durch eine Methylgruppe substituiert ist, eine Phosphinylgruppe, die durch eine C₃₋₆-Alkylgruppe und durch eine C₁₋₃-Alkoxy-methoxygruppe substituiert ist, eine Sufimidoylgruppe, die am Schwefelatom durch eine Cyclohexylgruppe und am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C₂₋₄-Alkanoylgruppe substituiert ist, und

R_c eine Amidinogruppe bedeuten,
deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

A eine Methylengruppe,

5 X ein Stickstoffatom oder eine $-HC=$ Gruppe,

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine $-R_2N-$ Gruppe, in der

R₂ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Benzyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylmethylgruppe darstellt,

R₂ ein Wasserstoffatom,
R₃ ein Wasserstoffatom,

R_a ein Wasserstoffatom,
R_b eine R₅NR₆-SO₂-, R₅NR₆-CO-, R₃-SO₂-NR₄-, R₃-CO-NR₄- oder R₅NR₆-CO-C₃₋₅-(1,1-cyclopropylen)-Gruppe, in denen

10 R₃ eine Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, Naphthyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe oder eine Methylgruppe, die durch eine Carboxymethylamino-, C₁₋₃-Alkoxycarbonylmethylamino-, Carboxymethoxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonylmethoxy- oder Tetrazolylgruppe substituiert ist,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, 4-Dimethylamino-piperidinocarbonyl-, 4-Methyl-piperazinocarbonyl-, 4-Morpholinocarbonylmethyl-piperazinocarbonyl-, 6-(1-methoxy-4-methylpiperidin-4-yl)-carbo-

nyl-, Carboxymethylaminocarbonyl-, N-Methyl-carboxymethylaminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonylmethylaminocarbonyl-, N-Methyl-C₁₋₃-alkoxy-carboxymethylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-aminocarbonyl-, N-(1-Carboxy-2-aminocarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl- oder N-(1-C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-2-aminocarbonyl-ethyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist, oder eine Cyclopentylgruppe,

20 R_5 eine C_{1-5} -Alkyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe und
 R_6 C_{1-5} -Alkylgruppe, die endständig durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann, oder
 C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine Methylaminocarbonyl-, Carboxymethylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-
methylaminocarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Dimethylaminogruppe substituiert ist, oder
 R_5 und zusammen mit R_6 und dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkoxy-car-

25 bonylgruppe substituierte Pyrrolidinogruppe oder eine Pyrrolidinogruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Benzoring ankondensiert ist, darstellen, oder R₆ eine N-Pyrrolidinocarbonyl-methylamino-, Phenylsulfonyl-, 4-Oxo-2,3-diaza-spiro[5.5]undec-1-en-1-yl- oder

30 C₃₋₅-Alkyl-tetrazolylgruppe,
einc-Cyclohexylcarbonylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Methyl-, Carboxymethyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylmethylgruppe substituiert ist,

30 eine Cyclohexyl-N-(carboxymethoxy)-iminomethylen- oder Cyclohexyl-N-(C₁₋₃-alkoxycarbonylmethoxy)-iminomethylen-Gruppe, die im Cyclohexylteil jeweils zusätzlich in 1-Stellung durch eine Methylgruppe substituiert ist, eine Phosphinylgruppe, die durch eine C₂₋₆-Alkylgruppe und durch eine C₁₋₃-Alkoxymethoxygruppe substituiert ist, und

R₁ eine Amidinogruppe bedeuten,

insbesondere diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

A eine Methylengruppe,

X ein Stickstoffatom oder eine $-HC=$ Gruppe,

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -R₂N- Gruppe, in der

R₂ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Benzyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylmethylgruppe darstellt,

40 Reines Wasserstoffatom,

R_b eine $R_{5a}NR_{6a}$ -SO₂-Gruppe, in der

R_{5a} eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenylgruppe und

R_{6a} C₁₋₅-Alkylgruppe, die endständig durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Dimethylaminogruppe substituiert ist, oder

45 R_{5a} und zusammen mit R_{6a} und dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkoxycarbonylgruppe substituierte Pyrrolidinogruppe oder eine Pyrrolidinogruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Benzoring ankondensiert ist, darstellen,

oder eine $R_{3a}-SO_2-NR_{4a}$ -Gruppe, in der

R_{3a} eine Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, Naphthyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe und

50 R_{4a} ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, 4-Dimethylamino-piperidinocarbonyl-, 4-Methyl-piperazinocarbonyl-, 4-Morpholinocarbonylmethyl-piperazinocarbonyl-, Carboxymethylaminocarbonyl-, N-Methyl-carboxymethylaminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonylmethylaminocarbonyl-, N-Methyl-C₁₋₃-alkoxy-carbonylmethylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-aminocarbonyl-, N-(1-Carboxy-2-aminocarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl- oder N-(1-C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-2-aminocarbonyl-

55 ethyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist, darstellen,

oder eine $R_{5b}NR_{6b}-CO$ -Gruppe, in der

R_{5b} eine C₃₋₅-Alkyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe und

R₆₆ eine C₁₋₅-Alkylgruppe oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Methylaminocar-bonyl-, Carboxymethylaminocar-bonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylmethylaminocar-bonylgruppe oder in 2- oder 3-Stel-lung auch durch eine Dimethylaminogruppe substituiert ist, darstellen,

oder eine $R_{3b}\text{-CO-NR}_{4b}$ -Gruppe, in der

R_{3b} eine Phenylgruppe und

R_{4b} C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituiert ist, oder

R_{3b} eine Methylgruppe, die durch eine Carboxymethylamino-, C₁₋₃-Alkoxycarbonylmethylamino-, Carboxymethoxy-,

65 C₁₋₃-Alkoxycarbonylmethoxy- oder Tetrazolylgruppe substituiert ist, und

R_{4b} eine Cyclopentylgruppe darstellen,

oder eine $R_{5c}NR_{6c}-CO-C_{3-5}$ -(1,1-cyclopropylen)-Gruppe, in der

R_{5c} und zusammen mit R_{6c} und dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkoxy-

ycarbonylgruppe substituierte Pyrrolidinogruppe oder eine Pyrrolidinogruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Benzoring ankondensiert ist, darstellt, oder R_b eine N-Pyrrolidinocarbonyl-methylamino-, Phenylsulfonyl-, 4-Oxo-2,3-diaza-spiro[5.5]undec-1-en-1-yl- oder C_{3-5} -Alkyl-tetrazolylgruppe, eine Cyclohexylcarbonylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Methyl-, Carboxymethyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylmethylgruppe substituiert ist, eine Cyclohexyl-N-(carboxymethoxy)-iminomethylen- oder Cyclohexyl-N-(C_{1-3} -alkoxy-carbonylmethoxy)-iminomethylengruppe, die im Cyclohexylteil jeweils zusätzlich in 1-Stellung durch eine Methylgruppe substituiert ist, eine Phosphinylgruppe, die durch eine C_{3-6} -Alkylgruppe und durch eine C_{1-3} -Alkoxy-methoxygruppe substituiert ist, und R_c eine Amidinogruppe bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Als besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt:

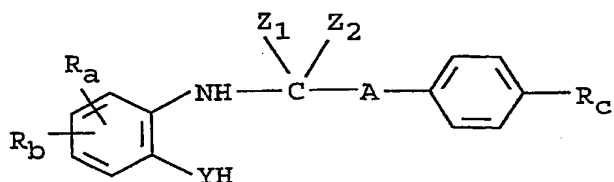
- (a) 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-(carboxymethyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin, 15
- (b) 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(carboxymethylaminoacetyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin,
- (c) 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin,
- (d) 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(2-diethylamino)ethyl-amino-1-(carboxymethylaminocarbonyl)-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin, 20
- (e) 4-[(5-Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin,
- (f) 4-[(5-Methansulfonyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin,
- (g) 4-[(5-(3-Carboxy) propionyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin, 25
- (h) 4-[(5-(1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin und
- (i) 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-carboxymethylamino-benzthiazol-2-yl)-methyl]-benzamidin

sowie deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach bekannten Verfahren beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine Cyangruppe und X ein Stickstoffatom darstellen:

Cyclisierung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



, (II)

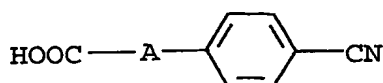
in der

R_a , R_b , A und Y wie eingangs erwähnt definiert sind,

Z_1 und Z_2 , die gleich oder verschieden sein können, gegebenenfalls durch Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituierte Amino-, Hydroxy- oder Mercaptogruppen oder Z_1 und Z_2 , zusammen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe, eine Alkylendioxy- oder Alkylendithiogruppe mit jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeuten.

Die Cyclisierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Ethanol, Isopropanol, Eisessig, Benzol, Chlorbenzol, Toluol, Xylol, Glycol, Glycolmonomethylether, Diethylenglycoldimethylether, Sulfolan, Dimethylformamid, Tetralin oder in einem Überschuß des zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel II verwendeten Acylierungsmittels, z. B. in dem entsprechenden Nitril, Anhydrid, Säurehalogenid, Ester, oder Amid, beispielsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 250°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels wie Phosphoroxchlorid, Thionylchlorid, Sulfurylchlorid, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Salzsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure, Essigsäureanhydrid oder gegebenenfalls auch in Gegenwart einer Base wie Kalium-ethylat oder Kalium-tert.butylat durchgeführt. Die Cyclisierung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel und/oder Kondensationsmittel durchgeführt werden.

Besonders vorteilhaft wird die Umsetzung jedoch in der Weise durchgeführt, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel II im Reaktionsgemisch durch Reduktion einer entsprechenden o-Nitro-verbindung gegebenenfalls in Gegenwart einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



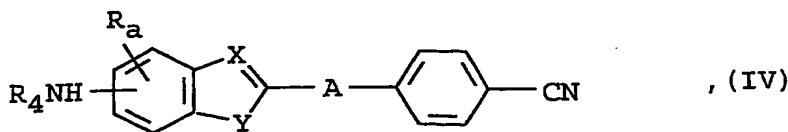
, (III)

in der

A wie eingangs erwähnt definiert ist, durch Acylierung einer im Reaktionsgemisch gebildeten entsprechenden Amino-

verbindung hergestellt wird.

b) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine $R_3-SO_2-NR_4$ -, $R_3-CO-NR_4$ - oder $(R_5NR_6)CO-NR_4$ -Gruppe und R_c eine Cyangruppe darstellen:
Acylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der
 R_a , R_4 , A, X und Y wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Säure der allgemeinen Formel

15 $R_{10}-W-OH$ (V),

in der

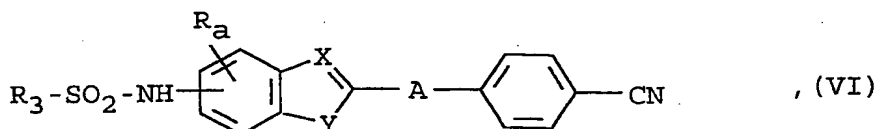
R_{10} die für R_3 bis R_6 eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist und

W eine Carbonyl oder Sulfonylgruppe darstellt, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten.

20 Die Umsetzung einer Säure der allgemeinen Formel V wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

30 Die Umsetzung einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung der allgemeinen Formel V wie deren Ester, Imidazolidine oder Halogeniden wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid oder Ether und vorzugsweise in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

35 c) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine $R_3-SO_2-NR_4$ -Gruppe und R_c eine Cyangruppe darstellen:
Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



45 in der
 R_a , R_3 , A, X und Y wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

R_4-Z_3 (VII),

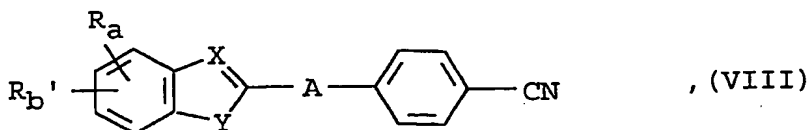
50 in der

R_4 wie eingangs erwähnt definiert ist und

Z_3 eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, oder einen Sulfonsäureester, z. B. eine Trifluormethansulfonyloxy-, Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, bedeutet.

55 Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

60 d) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine der für R_b eingangs erwähnten Reste darstellen, der eine alkylierte Phosphinyl- und Sulfinimidoylgruppe enthält, und R_c eine Cyangruppe darstellt:
Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a , R_3 , A, X und Y wie eingangs erwähnt definiert sind und

R_b eine der für R_b eingangs erwähnten Reste, der eine Phosphinyl- und Sulfinidoylgruppe enthält, bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

Z_4-R_{11} (IX),

in der

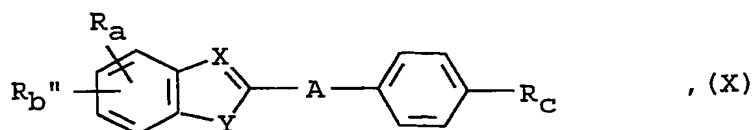
Z_4 eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, und

R_{11} einen der Alkylteile bedeuten, die bei der Definition der für den Rest R_b eingangs erwähnten alkylierten Phosphinyl- und Sulfinidoylgruppen erwähnt wurden.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

e) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b einen der für R_b eingangs erwähnten Reste, der eine acylierte Sulfinidoylgruppe enthält, darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a , R_c , A, X und Y wie eingangs erwähnt definiert sind und

R_b einen der für R_b eingangs erwähnten Reste, der eine Sulfinidoylgruppe enthält, bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$HO-R_{12}$ (XI),

in der

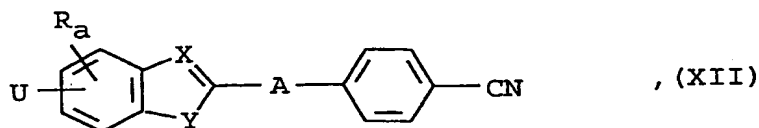
R_{12} einen der Acylteile bedeutet, die bei der Definition der für den Rest R_b eingangs erwähnten acylierten Sulfinidoylgruppen erwähnt wurden, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten.

Die Umsetzung einer Säure der allgemeinen Formel XI wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung der allgemeinen Formel XI wie deren Ester, Imidazolide oder Halogeniden wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid oder Ether und vorzugsweise in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

f) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine R_5NR_6 -CO-, R_5NR_6 -SO₂-, R_5NR_6 -CO-C₃₋₅-cycloalkylen- oder R_5NR_6 -CO-NR₄-Gruppe und R_c eine Cyangruppe darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a , A, X und Y wie eingangs erwähnt definiert sind und

U eine HO-CO-C₃₋₅-cycloalkylen-, HO-CO- oder HO-SO₂-, darstellt, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten, mit einem Amin der allgemeinen Formel

$(R_5NR_6)-H$ (XIII),

in der

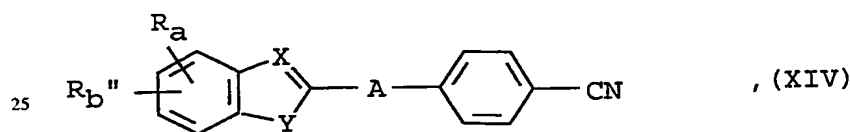
R₅ und R₆ eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist.

Die Umsetzung einer Säure der allgemeinen Formel XII wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlormeisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung der allgemeinen Formel XII wie deren Ester, Imidazolid oder Halogeniden wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid oder Ether und vorzugsweise in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

g) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine R₃-CO-C₃₋₅-cycloalkylengruppe und R_c eine Cyangruppe darstellen:

Oxidation einer Verbindung der allgemeinen Formel



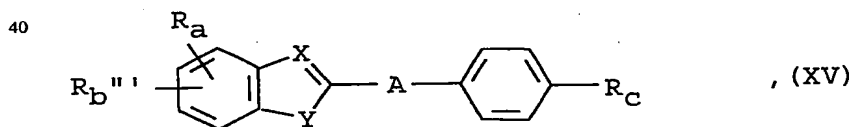
in der

R_a, A, X und Y wie eingangs erwähnt definiert sind und

30 R_b eine R₃-(HCOH)-C₃₋₅-cycloalkylengruppe darstellt.

Die Oxidation wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Ether, Tetrahydrofuran, Methylchlorid, Eisessig oder Acetonitril in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Mangandioxid, Kaliumpermanganat, Kaliumdichromat, Dimethylsulfoxid/Oxalylchlorid oder Dimethylsulfoxid/Dicyclohexylcarbodiimid bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 15 und 25°C, durchgeführt.

35 h) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b einen der für R_b eingangs erwähnten Reste darstellt, der eine mit dem benachbarten bicyclischen Teil verknüpfte Methylgruppe enthält, welche mit einer gegebenenfalls substituierten Aminogruppe substituiert ist:
Reduktive Aminierung eines Ketons der allgemeinen Formel



in der

R_a, R_c, A, X und Y wie eingangs erwähnt definiert sind und

R_b einen der für R_b eingangs erwähnten Reste darstellt, der über eine Carbonylgruppe mit dem benachbarten bicyclischen Teil verknüpft ist, mit einem Amin der allgemeinen Formel

50 H-R₁₃ (XVI),

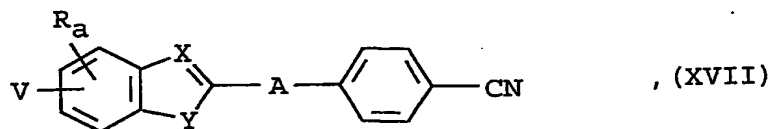
in der

55 R₁₃ eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe darstellt, wie diese für R_b eingangs erwähnt wurde, wenn R_b eine mit dem benachbarten bicyclischen Teil über eine durch eine gegebenenfalls substituierten Aminogruppe substituierte Methylgruppe verknüpft ist.

Die reduktive Aminierung wird in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Methanol, Methanol/Wasser, Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan in Gegenwart eines Reduktionsmittels wie einem komplexen Metallhydrid, z. B. mit Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid, vorzugsweise bei einem pH-Wert zwischen 6 und 7 oder mit katalytisch angeregtem Wasserstoff, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium, bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 15 und 30°C, durchgeführt.

60 i) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b einen der für R_b eingangs erwähnten gegebenenfalls substituierten Phenylreste und R_c eine Cyangruppe darstellen:
Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

65



in der

R_a , A, X und Y wie eingangs erwähnt definiert sind und

V eine Trifluormethansulfonyloxygruppe, ein Brom- oder Jodatome darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

R_{14} -Z₅ (XVIII)

in der

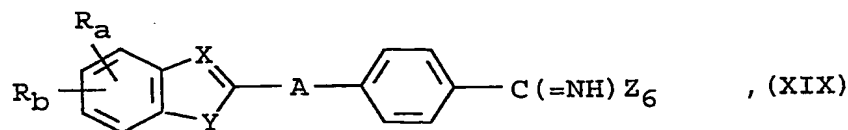
R_{14} einen der für R_b eingangs erwähnten gegebenenfalls substituierten Phenylreste darstellt und

Z₅ einen Boronsäurerest oder eine Tri-(C₁₋₃-Alkyl)-Zinngruppe bedeutet.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Toluol/Wasser, Dimethoxyethan oder Dimethylformamid in Gegenwart eines Phosphins wie Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)chlorid oder Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat bei Temperaturen zwischen 20 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 40 und 80°C, durchgeführt.

j) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine Amidinogruppe, die durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann:

Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a , R_b , A, X und Y wie eingangs erwähnt definiert sind und

Z₆ eine Alkoxy- oder Aralkoxygruppe wie die Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy- oder Benzyloxygruppe oder eine Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe wie die Methylthio-, Ethylthio-, n-Propylthio- oder Benzylthiogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel

H- R_{15} NR₁₆ (XX),

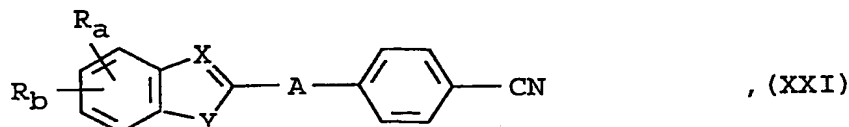
in der

R_{15} und R_{16} , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten, oder mit dessen Salzen.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, mit einem Amin der allgemeinen Formel XX oder mit einem entsprechenden Säureadditionssalz wie beispielsweise Ammoniumcarbonat oder Ammoniumacetat durchgeführt.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel XIX erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer entsprechenden Cyanoverbindung mit einem entsprechenden Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder Benzylalkohol in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder durch Umsetzung eines entsprechenden Amids mit einem Trialkyloxoniumsalz wie Triethyloxonium-tetrafluorborat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei 20°C, oder eines entsprechenden Nitrils mit Schwefelwasserstoff zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Pyridin oder Dimethylformamid und in Gegenwart einer Base wie Triethylamin und anschließender Alkylierung des gebildeten Thioamids mit einem entsprechenden Alkyl- oder Aralkylhalogenid.

k) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine Amidinogruppe, die durch eine Hydroxygruppe substituiert ist: Umsetzung eines Nitrils der allgemeinen Formel



in der

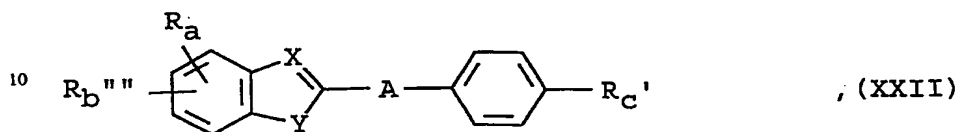
R_a , R_b , A, X und Y wie eingangs erwähnt definiert sind, mit Hydroxylamin oder dessen Salzen.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Wasser, Metha-

mol/Wasser, Tetrahydrofuran, Tetrahydrofuran/Wasser, Dioxan oder Dioxan/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

l) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Carboxygruppe enthält und R_c wie eingangs erwähnt definiert ist oder R_b wie eingangs erwähnt definiert ist und R_c eine gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe oder durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe darstellt:

Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

15 R_a , A, X und Y wie eingangs erwähnt definiert sind und R_b - und R_c die für R_b und R_c eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzen, daß R_b eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe enthält und R_c wie eingangs erwähnt definiert ist oder R_c eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe oder durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe überführbare Gruppe darstellt und R_b wie eingangs erwähnt definiert ist,

20 gruppen substituierte Amidinogruppe überführbare Gruppe darstellt und R_b wie eingangs erwähnt definiert ist, mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird, in der R_b eine Carboxygruppe enthält und R_c wie eingangs erwähnt definiert ist oder R_b wie eingangs erwähnt definiert ist und R_c eine gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe oder durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe darstellt.

25 Als eine in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe kommt beispielsweise eine durch einen Schutzrest geschützte Carboxylgruppe wie deren funktionelle Derivate, z. B. deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thioester, Trimethylsilylester, Orthoester oder Iminoester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden, deren Ester mit tertiären Alkoholen, z. B. der tert. Butylester, welche zweckmäßigerweise mittels Behandlung mit einer

30 Säure oder Thermolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden, und deren Ester mit Aralkanolen, z. B. der Benzylester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden, in Betracht.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloroessigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

35

Enthält eine Verbindung der Formel XXII beispielsweise die tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylgruppe, so können diese auch durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Ameisensäure, p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, oder auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z. B. bei Temperaturen zwischen 40 und 120°C, abgespalten werden.

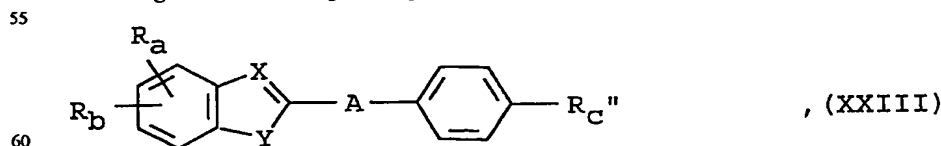
40

Enthält eine Verbindung der Formel XXII beispielsweise die Benzyloxy- oder Benzyloxycarbonylgruppe, so können diese auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureethylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z. B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar abgespalten werden.

45

m) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine Amidinogruppe, die durch eine oder zwei C_{1-8} -Alkoxy-carbonylgruppen oder durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert ist:

50 Umsezung einer Verbindung der allgemeinen Formel I



in der

R_a , R_b , A, X und Y wie eingangs erwähnt definiert sind und R_c - eine Amidinogruppe bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

65 Z_7-R_{17} (XXIV),

in der

R₁₇ eine C₁₋₈-Alkoxy-carbonylgruppe oder den Acylrest einer der eingangs erwähnten in vivo abspaltbaren Reste und Z₇ eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatomb, oder eine p-Nitrophenylgruppe bedeuten.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XXIV, in der Z₃ eine nukleofuge Austrittsgruppe darstellt, wird die Umsetzung vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kaliumtert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine Amidinogruppe darstellt, so kann diese durch Umsetzung mit einem Halogenessigsäurederivat, durch anschließende Hydrolyse und Decarboxylierung in eine durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte entsprechende Amidinoverbindung übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine Hydroxyamidinogruppe darstellt, so kann diese mittels katalytischer Hydrierung in eine entsprechende Amidinoverbindung übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine O-Alkyl-phosphinylgruppe enthält, so kann diese mittels Etherspaltung in eine entsprechende Phosphinylverbindung übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b ein Halogenatom enthält, so kann diese mittels Dehalogenierung in eine entsprechende dehalogenierte Verbindung übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Chinolylgruppe enthält, so kann diese mittels katalytischer Hydrierung in eine entsprechende Tetrahydrochinolylverbindung übergeführt werden.

Die anschließende Alkylierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Aceton gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumiodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silbercarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan und die anschließende Decarboxylierung in Gegenwart einer Säure wie vorstehend beschrieben bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Die nachträgliche Veresterung wird mit einem entsprechenden Alkohol zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise jedoch in einem Überschuß des eingesetzten Alkohols, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorosilan, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxy-succinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol- oder N,N'-Thionyl-diimidazol, Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff oder Triphenylphosphin/Azodicarbonsäurediethylester gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, N-Ethyl-diisopropylamin oder N,N-Dimethylamino-pyridin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, oder mit einem entsprechenden Halogenid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Aceton gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumiodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silbercarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Dehalogenierung und katalytische Hydrierung wird Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Platin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar, durchgeführt.

Die nachträgliche Etherspaltung erfolgt beispielsweise mit Jodtrimethylsilan, Bromtrimethylsilan oder Chlortrimethylsilan/Natriumjodid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform oder Acetonitril bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert. Butyl-, Tri-

tyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe, als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

- 5 als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Benzoyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

- Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z. B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

- Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzoyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

- 20 Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan oder Ether.

- 25 Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

- Die Abspaltung eines Allyloxycarbonylrestes erfolgt durch Behandlung mit einer katalytischen Menge Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(O) vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und vorzugsweise in Gegenwart eines Überschusses von einer Base wie Morpholin oder 1,3-Dimeton bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur und unter Inertgas, oder durch Behandlung mit einer katalytischen Menge von Tris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)-chlorid in einem Lösungsmittel wie wäßrigem Ethanol und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan bei Temperaturen zwischen 20 und 70°C.

- 30 Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis XXIV, welche teilweise literaturbekannt sind, erhält man nach literaturbekannten Verfahren, des weiteren wird ihre Herstellung in den Beispielen beschrieben.

- Die Chemie der Verbindungen der allgemeinen Formel III wird beispielsweise von Jack Robinson in J. Chem. Soc. 1941, 744, die der Benzimidazole von Katritzky und Rees in Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Oxford, Pergamon Press, 1984, die der Benzthiazole und Benzoxazole von Schaumann in Heterocyclic III, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), 4. Auflage, Verlag Thieme, Stuttgart 1993, die der Benzofurane von Mustafa in Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 29, New York, Wiley 1974, die der Sulfoximide von Johnson in Accounts in Chemical Research 6, 341 (1973), die der Phosphinsäuren von Regitz in Phosphor-Verbindungen 1 und 2, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), Vol. 12, Verlag Thieme, Stuttgart 1993, und die der Boronsäuren von Sieckus in Pure and Applied Chemistry 66, 2155 (1994) beschrieben.

- 45 So erhält man beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel II durch Acylierung einer entsprechenden o-Diaminoverbindung mit einem entsprechenden reaktionsfähigen Derivat einer Verbindung der allgemeinen Formel III, eine Verbindung der allgemeinen Formeln IV, XV, VIII, X, XII, XIV und XVII durch Cyclisierung einer entsprechenden substituierten Verbindung und erforderlichenfalls anschließende Reduktion einer im Phenylteil vorhandenen Nitrogruppe, Acylierung, Amidierung und/oder Halogenierung,
- 50 eine Verbindung der allgemeinen Formel VI durch Sulfonylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel IV, eine Verbindung der allgemeinen Formeln XIX, XXI, XXII und XXIII zweckmäßigerweise nach einem der vorstehend beschriebenen Verfahren.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

- 55 So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z. B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

- 60 Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z. B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z. B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z. B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt bei-

spielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonylrest in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Salze wertvolle Eigenschaften auf. So stellen die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_1 eine Cyanogruppe darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_1 eine der eingangs erwähnten Amidinogruppen darstellt, sowie deren Tautomeren, deren Stereoisomeren und deren physiologisch verträglichen Salze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung, welche vorzugsweise auf einer Thrombin oder Faktor Xa beeinflussenden Wirkung beruht, beispielsweise auf einer thrombinhemmenden oder Faktor Xa-hemmenden Wirkung, auf einer die aPTT-Zeit verlängernden Wirkung und auf einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen wie z. B. Trypsin, Urokinase Faktor VIIa, Faktor IX, Faktor XI und Faktor XII.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-(carboxymethyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidinhydrochlorid,

B = 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl)-N-(carboxymethylaminoacetyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidinhydrochlorid,

C = 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(2-dimethylamino)ethyl-amino-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidindihydrochlorid,

D = 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(2-diethylamino)ethyl-amino-1-(carboxymethylaminocarbonyl)-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidindihydrochlorid,

E = 4-[(5-Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidinhydrochlorid,

F = 4-[(5-Methansulfonyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidinhydrochlorid,

G = 4-[(5-(3-Carboxy) propionyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidinhydrochlorid,

H = 4-[(5-(1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidinhydrochlorid und

I = 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-carboxymethylamino-benzthiazol-2-yl)-methyl]-benzamidinhydrochlorid

auf ihre Wirkung auf die aPTT-Zeit-Verlängerung wie folgt untersucht:

Material:

- Plasma, aus humanem Citratblut,
- PTT-Reagenz, Boehringer Mannheim (524298),
- Calcium-Lösung (0.025 Mol/l), Behring Werke, Marburg (ORH 056/57)
- Diethylbarbiturat-Puffer, Behring Werke, Marburg (ORWH 60/61),
- Biomatic B10 Koagulometer, Desaga, Wiesloch.

Durchführung:

Die Bestimmung der aTTP-Zeit erfolgte mit einem Biomatic B10-Koagulometer der Firma Desaga.

Die Testsubstanz wurde in die vom Hersteller vorgeschriebenen Testgefäßen mit 0,1 ml humanem Citrat-Plasma und 0,1 ml PTT-Reagenz gegeben. Der Ansatz wurde für drei Minuten bei 37°C inkubiert. Durch Zugabe von 0,1 ml Calcium-Lösung wurde die Gerinnungsreaktion gestartet. Gerätebedingt erfolgt mit der Eingabe der Calcium-Lösung die Messung der Zeit bis zur Gerinnung des Ansatzes. Als Kontrolle dienten Ansätze bei denen 0,1 ml DBA-Puffer zugegeben wurden.

Gemäß der Definition wurde über eine Dosis-Wirkungskurve die effektive Substanzkonzentration ermittelt, bei der die aPTT-Zeit gegenüber der Kontrolle verdoppelt wurde.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

Substanz	aTTP-Zeit (ED ₂₀₀ in μ M)
A	0.92
B	0.55
C	5.60
D	3.80
E	0.25
F	0.35
G	0.82
H	0.50
I	1.00

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind gut verträglich, da bei therapeutischen Dosen keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden konnten.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung venöser und arterieller thrombotischer Erkrankungen, wie zum Beispiel der Behandlung von tiefen Beinvenen-Thrombosen, der Verhinderung von Reocclusionen nach Bypass-Operationen oder Angioplastie (PT(C)A), sowie der Occlusion bei peripheren arteriellen Erkrankungen wie Lungenembolie, der disseminierten intravaskulären Gerinnung, der Prophylaxe der Koronarthrombose, der Prophylaxe des Schlaganfalls und der Verhinderung der Occlusion von Shunts. Zusätzlich sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur antithrombotischen Unterstützung bei einer thrombolytischen Behandlung, wie zum Beispiel mit rt-PA oder Streptokinase, zur Verhinderung der Langzeitrestenose nach PT(C)A, zur Verhinderung der Metastasierung und des Wachstums von koagulationsabhängigen Tumoren und von fibrinabhängigen Entzündungsprozessen geeignet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 0,1 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 10 mg/kg, und bei oraler Gabe 0,1 bis 50 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 30 mg/kg, jeweils 1 bis 4 \times täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polylethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel 1

4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-[(5-Nitro-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

3.1 g (0.02 Mol) 4-Nitro-o-phenylendiamin und 3.7 g (0.023 Mol) 4-Cyanophenylessigsäure werden in 30 ml Phosphoroxchlorid 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird mit konzentriertem Ammoniak neutralisiert und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylchlorid/Methanol (50 : 1) eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden eingedampft, der Rückstand mit Essigester/Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 2.1 g (38% der Theorie),
R_F-Wert: 0.25 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol = 19 : 1)
C₁₅H₁₀N₄O₂ (278.3)
Massenspektrum: M⁺ = 278.

b. 4-[(5-Nitro-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und 4-[(6-Nitro-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

1.4 g (5.0 mMol) 4-[(5-Nitro-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril, 2.6 g (15 mMol) Kaliumcarbonat \times 2 H₂O und 0.84 g (6.0 mMol) Methyljodid werden in 60 ml Aceton gelöst und bei Raumtemperatur eine Stunde gerührt. Das Solvens wird abgedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt, das ausgefallene Produkt abgesaugt und getrocknet.
Ausbeute: 1.1 g (75% der Theorie),
R_F-Wert: 0.2 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol = 19 : 1).

c. 4-[(5-Amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

1.1 g (37.6 mMol) 4-[(5-Nitro-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und 4-[(6-Nitro-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril werden in 30 ml Methanol und 40 ml Methylenchlorid gelöst und nach Zugabe von 0.2 g Palladium auf Aktivkohle (10%) 60 Minuten bei Raumtemperatur hydriert. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Methanol (30 : 1) eluiert.

Ausbeute: 0.3 g (30% der Theorie),

R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

$C_{16}H_{14}N_4$ (262.3)

Massenspektrum: $M^+ = 262$.

d. 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

300 mg (11.4 mMol) 4-[(5-Amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und 200 mg (11.4 mMol) Benzolsulfonsäurechlorid werden in 10 ml Pyridin eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird 1 ml Wasser zugesetzt und eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser und Essigester versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, wobei die Substanz langsam kristallisiert. Der Essigester wird abgedampft und der kristalline Rückstand abgesaugt.

Ausbeute: 380 mg (83% der Theorie),

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1).

e. 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

430 mg (1.07 mMol) 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril werden in 30 ml gesättigter ethanolischer Salzsäure gelöst und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand in 30 ml absolutem Ethanol gelöst und mit 1.0 g (10.7 mMol) Ammoniumcarbonat versetzt. Nach 60 Stunden bei Raumtemperatur wird zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Methanol (5 : 1) eluiert. Entsprechende Fraktionen werden eingeeengt, mit Ether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 170 mg (29% der Theorie),

R_f -Wert: 0.2 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 5 : 1)

$C_{22}H_{21}N_5O_2S \times HCl$ (419.50/455.96)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 420$.

Beispiel 2

4-[(5-Benzolsulfonylamino-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 59% der Theorie,

$C_{21}H_{19}N_5O_2S \times HCl$ (405.48/441.95)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 406$.

Beispiel 3

4-[(6-Benzolsulfonylamino-4-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(6-Benzolsulfonylamino-4-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 38% der Theorie.

$C_{22}H_{21}N_5O_2S \times HCl$ (419.50/455.96)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 420$.

Beispiel 4

4-[(6-Benzolsulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(6-Benzolsulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 23% der Theorie

R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 5 : 1)

$C_{22}H_{21}N_5O_2S \times HCl$ (419.50/455.96)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 420$.

Beispiel 5

4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 43% der Theorie,

$C_{24}H_{25}N_5O_2S \times HCl$ (447.55/484.02)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 448$.

Beispiel 6

4-[(6-Benzolsulfonylamino-1-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(6-Benzolsulfonylamino-1-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 39% der Theorie,

$C_{24}H_{25}N_5O_2S \times HCl$ (447.55/484.02)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 448$.

Beispiel 7

4-[(5-Phenylaminosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-Phenylaminosulfonyl-2-nitro-chlorbenzol

Hergestellt analog Beispiel 1d aus Anilin und 4-Chlor-3-nitro-benzolsulfonsäurechlorid in Pyridin.

Ausbeute: 97% der Theorie,

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1).

b. 4-Phenylaminosulfonyl-2-nitro-N-methyl-anilin

6.0 g (0.019 Mol) 4-Phenylaminosulfonyl-2-nitro-chlorbenzol und 40 ml Methyaminlösung (40%ig in H_2O) werden in einer Bombe zwei Stunden auf $130^\circ C$ erhitzt. Der Inhalt wird mit Wasser verdünnt und mit Salzsäure neutralisiert. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 5.0 g (86% der Theorie),

R_f -Wert: 0.45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1).

c. 4-Phenylaminosulfonyl-2-amino-N-methyl-anilin

5.0 g (0.016 Mol) 4-Phenylaminosulfonyl-2-nitro-N-methyl-anilin werden in 300 ml Essigester und 30 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 1.0 g Raney-Nickel bei $60^\circ C$ mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt, 40 ml methanolische Salzsäure zugesetzt und die Lösung eingeeengt. Der Rückstand wird mit Ether/Essigester kristallisiert, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 5.0 g (89% der Theorie),

R_f -Wert: 0.41 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1).

d. 4-[(5-Phenylaminosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 4-Phenylaminosulfonyl-2-amino-N-methyl-anilin-hydrochlorid und 4-Cyano-phenyllessigsäure in Phosphoroxchlorid.

Ausbeute: 36% der Theorie.

e. 4-[(5-Phenylaminosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Phenylaminosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 11% der Theorie,

$C_{22}H_{21}N_5O_2S \times HCl$ (419.5/456.0)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 420$.

Beispiel 8

4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 35% der Theorie,

$C_{23}H_{23}N_5O_2S \times HCl$ (433.53/469.99)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 434$.

Beispiel 9

5

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-methylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-methylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

10

Ausbeute: 27% der Theorie,

$C_{23}H_{23}N_5O_2S \times HCl$ (433.53/469.99)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 434$.

Beispiel 10

15

4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

20

Ausbeute: 68% der Theorie,

$C_{25}H_{25}N_5O_4S \times HCl$ (491.58/528.05)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 492$.

Beispiel 11

25

4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-carboxymethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin

200 mg (0.379 mMol) 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid werden in 10 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 1 ml 2N Natronlauge 90 Minuten bei 40°C gerührt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand mit 20 ml Wasser verdünnt und mit Eisessig angesäuert. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und getrocknet.

30

Ausbeute: 160 mg (91% der Theorie),

$C_{23}H_{21}N_5O_4S$ (463.53)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 464$.

35

Beispiel 12

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

40

a. 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Bromessigsäureäthylester in Kaliumcarbonat/Aceton.

45

Ausbeute: 99% der Theorie,

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1).

b. 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

50

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 41% der Theorie,

$C_{24}H_{23}N_5O_4S \times HCl$ (505.62/542.06)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 506$

55

$(3M + 2H)^{++} = 758.8$.

Beispiel 13

60

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-carboxymethyl-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

0.6 g (1.1 mMol) 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und 0.22 g (5.5 mMol) Natriumhydroxid werden in 15 ml Wasser und 10 ml Ethanol zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird mit Wasser verdünnt und mit Salzsäure auf pH 4 eingestellt. Das Solvens wird eingedampft, der Rückstand mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

65

Ausbeute: 0.3 g (53% der Theorie),

$C_{24}H_{23}N_5O_4S \times HCl$ (477.54/514.00)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 478$.

Beispiel 14

4-[(5-Methansulfonyl-N-benzylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-[(5-Methansulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-[(5-Amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Methansulfonsäurechlorid in Pyridin.

Ausbeute: 62% der Theorie,

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1).

b. 4-[(5-Methansulfonyl-N-benzylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 4-[(5-Methansulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril,

Benzylchlorid und Kaliumcarbonat in Aceton.

Ausbeute: 79% der Theorie,

R_f-Wert: 0.7 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1).

c. 4-[(5-Methansulfonyl-N-benzylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Methansulfonyl-N-benzylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 54% der Theorie,

$C_{24}H_{25}N_5O_2S \times HCl$ (447.55/484.01)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 448$.

Beispiel 15

4-[(5-Methansulfonyl-N-(naphthalin-1-yl-methyl)amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Methansulfonyl-N-(naphthalin-1-yl-methyl)amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 11% der Theorie,

$C_{28}H_{27}N_5O_2S \times HCl$ (497.62/534.08)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 498$.

Beispiel 16

4-[(5-(Naphthalin-1-yl)-sulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Naphthalin-1-yl)-sulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 66% der Theorie, $C_{26}H_{23}N_5O_2S \times HCl$ (469.57/506.03) Massenspektrum: $(M+H)^+ = 470$.

Beispiel 17

4-[(5-(Naphthalin-2-yl)-sulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Naphthalin-2-yl)-sulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 74% der Theorie,

$C_{26}H_{23}N_5O_2S \times HCl$ (469.57/506.03)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 470$.

Beispiel 18

4-[(5-Benzylsulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzylsulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 68% der Theorie,

$C_{23}H_{23}N_5O_2S \times HCl$ (433.53/469.99)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 434$.

Beispiel 19

4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 65% der Theorie,

$C_{25}H_{22}N_6O_2S \times HCl$ (470.55/507.01)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 471$.

Beispiel 20

4-[(5-(3, 5-Bis-trifluormethylphenyl)-sulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(3,5-Bis-trifluormethylphenyl)-sulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 63% der Theorie,

$C_{24}H_{19}F_6N_5O_2S \times HCl$ (555.51/591.97)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 556$.

Beispiel 21

4-[(5-(2, 5-Dimethoxyphenyl)-sulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(2,5-Dimethoxyphenyl)-sulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 83% der Theorie,

$C_{24}H_{25}N_5O_4S \times HCl$ (479.55/516.01)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 480$.

Beispiel 22

4-[(5-(2,3,5,6-Tetramethylphenyl)-sulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(2,3,5,6-Tetramethylphenyl)-sulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 17% der Theorie,

$C_{26}H_{29}N_5O_2S \times HCl$ (475.61/512.08)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 476$.

Beispiel 23

4-[(5-Phenylsulfonylaminoacetyl-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Phenylsulfonylaminoacetyl-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 65% der Theorie,

$C_{24}H_{24}N_6O_3S \times HCl$ (476.56/513.03)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 477$.

Beispiel 24

4-[(5-(Naphthalin-1-yl)-methylaminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-Chlor-3-nitro-benzoesäurechlorid

20.1 g (0.1 Mol) 4-Chlor-3-nitro-benzoesäure, 11 ml Thionylchlorid und 1 Tropfen Dimethylformamid werden zusammengegeben und zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Thionylchlorid wird abgedampft.

Ausbeute: 21.9 g (100% der Theorie).

b. 4-Chlor-3-nitro-N-naphthalin-1-yl-benzamid

Zu einer Lösung von 2.8 g (0.02 Mol) 1-Naphthylamin und 2.0 g (0.02 Mol) Triethylamin in 50 ml Tetrahydrofuran wird bei 15–20°C eine Lösung von 4.4 g (0.02 Mol) 4-Chlor-3-nitro-benzoesäurechlorid in 20 ml Tetrahydrofuran zuge-
tropft. Die Lösung wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Solvens abgedampft und der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden eingedampft, mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 5.9 g (90% der Theorie).

c. 4-Chlor-3-nitro-N-methyl-N-naphthalin-1-yl-benzamid

- 5 3.2 g (0.01 Mol) 4-Chlor-3-nitro-N-naphthalin-1-yl-benzamid und 1.1 g (0.01 Mol) Kalium-tert.-butylat werden in 50 ml Dimethylsulfoxid gelöst und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gibt man 1 ml Methyljodid dazu und rührt noch 3 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung wird auf gesättigte Natriumchloridlösung gegossen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid eluiert.
- 10 Ausbeute: 3.2 g (94% der Theorie),
Schmelzpunkt: 118–120°C.

d. 4-Methylamino-3-nitro-N-methyl-N-naphthalin-1-yl-benzamid

- 15 3.0 g (8.83 mMol) 4-Chlor-3-nitro-N-methyl-N-naphthalin-1-yl-benzamid und 30 ml Methylaminlösung (40%ig in H₂O) werden in einer Bombe 14 Stunden auf 130°C erhitzt. Nach Abkühlung wird die Lösung auf Wasser gegossen, der Rückstand abgesaugt und an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid eluiert wird.
- Ausbeute: 2.9 g (98% der Theorie),
R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel; Methylenchlorid/Etanol = 50 : 1).

e. 4-Methylamino-3-amino-N-methyl-N-naphthalin-1-yl-benzamid

- 25 2.9 g (8.6 mMol) 4-Methylamino-3-nitro-N-methyl-N-naphthalin-1-yl-benzamid werden in 100 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 0.5 g Palladium auf Aktivkohle (20%) zwei Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und eingedampft.
- Ausbeute: 2.6 g (98% der Theorie),
R_F-Wert: 0.15 (Kieselgel; Methylenchlorid/Etanol = 50 : 1).

f. 4-[(5-(Naphthalin-1-yl)-methylaminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

- 30 483 mg (3.0 mMol) 4-Cyanophenylessigsäure und 486 mg (3.0 mMol) Carbonyldiimidazol werden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und 1 Stunde bei 50°C gerührt. Anschließend gibt man 916 mg 5-(Naphthalin-1-yl)-methylaminocarbonyl-2-methylaminocyanin dazu und rührt weitere 3 Stunden bei 50°C. Das Solvens wird eingedampft, der Rückstand mit 30 ml Eisessig versetzt und 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid/Etanol 99 : 1, 98 : 1 und 97 : 1 eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden eingedampft, der Rückstand wird mit Aceton/Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.
- 35 Ausbeute: 970 mg (75% der Theorie),
Schmelzpunkt: 266–268°C.

- 40 g. 4-[(5-(Naphthalin-1-yl)-methylaminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid
- Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Naphthalin-1-yl)-methylaminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
- 45 Ausbeute: 82% der Theorie,
 $C_{28}H_{25}N_5O \times HCl$ (447.55/484.01)
Massenspektrum: $M^+ = 447$.

Beispiel 25

- 50 4-[(5-Phenylmethylaminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Phenylmethylaminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
- 55 Ausbeute: 95.5% der Theorie,
 $C_{24}H_{23}N_5O \times HCl$ (397.49/433.96)
Massenspektrum: $M^+ = 397$.

Beispiel 26

- 60 4-[(5-Phenyl-n-butylaminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Phenyl-n-butylaminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
- 65 Ausbeute: 95% der Theorie,
 $C_{27}H_{29}N_5O \times HCl$ (439.57/476.03)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 440$.

Beispiel 27

4-[(4-Benzolsulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(4-Benzolsulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol. 5
 Ausbeute: 63% der Theorie,
 $C_{22}H_{21}N_5O_2S \times HCl$ (419.50/455.96)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 420$.

Beispiel 28

4-[(5-(N-Methylaminocarbonyl)-N'-phenylaminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-mesylat

700 mg (1.6 mMol) 4-[(5-N-(Methylaminocarbonyl)-N'-phenylaminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril, 222 mg (3.2 mMol) Hydroxylamin-hydrochlorid und 170 mg (1.6 mMol) Natriumcarbonat werden in 100 ml Methanol und 4 ml Wasser 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 150 mg Methansulfonsäure und 500 mg Raney-Nickel wird das Gemisch bei Raumtemperatur und 5 atm mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, der Rückstand wird eingedampft und an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid/Ethanol (8 : 2) eluiert wird. 15
 Ausbeute: 680 mg (77% der Theorie),
 $C_{26}H_{26}N_6O_2 \times CH_3SO_3H$ (454.54/550.64)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 455$.

Beispiel 29

4-[(6-(Naphthalin-2-yl)-sulfonylamino-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(6-(Naphthalin-2-yl)-sulfonylamino-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol. 30
 Ausbeute: 63% der Theorie,
 $C_{29}H_{27}N_5O_4S \times HCl$ (541.64/578.1)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 542$.

Beispiel 30

4-[(4-(Naphthalin-2-yl)-sulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(4-(Naphthalin-2-yl)-sulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol. 40
 Ausbeute: 66% der Theorie,
 $C_{26}H_{23}N_5O_2S \times HCl$ (469.57/506.03)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 470$.

Beispiel 31

4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol. 50
 Ausbeute: 66% der Theorie,
 $C_{31}H_{33}N_7O_3S \times 2 HCl$ (583.72/656.63)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 584$.

Beispiel 32

4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-(2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-(2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol. 60
 Ausbeute: 96% der Theorie,
 $C_{31}H_{31}N_7O_4S \times HCl$ (597.70/634.17)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 598$.

Beispiel 33

4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-(3-ethoxycarbonyl-n-propyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-(3-ethoxycarbonyl-n-propyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
 Ausbeute: 58% der Theorie,
 $C_{31}H_{32}N_6O_4S \times HCl$ (584.71/621.17)
 10 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 585$.

Beispiel 34

4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-(ethoxycarbonyl-methyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

- 15 Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-(ethoxycarbonyl-methyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
 Ausbeute: 68% der Theorie,
 $C_{29}H_{28}N_6O_4S \times HCl$ (556.65/593.12)
 20 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 557$
 $(M+Na)^+ = 579$
 $(M+2H)^{++} = 279$.

Beispiel 35

4-[(5-(Benzoyl-N-ethoxycarbonylmethyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Benzoyl-N-ethoxycarbonylmethyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
 30 Ausbeute: 47% der Theorie,
 $C_{27}H_{27}N_5O_3 \times HCl$ (469.55/506.0)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 470$.

Beispiel 36

4-[(5-(3-Ethoxycarbonyl)-phenylsulfonyl-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(3-Ethoxycarbonyl)-phenylsulfonyl-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
 40 Ausbeute: 24% der Theorie,
 $C_{25}H_{25}N_5O_4S \times HCl$ (491.6/528.0)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 492$.

Beispiel 37

4-[(5-(Pyridin-3-yl)-N-methylaminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Pyridin-3-yl)-N-methylaminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
 50 Ausbeute: 49% der Theorie,
 $C_{23}H_{22}N_6O \times HCl$ (398.48/434.94)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 399$.

Beispiel 38

4-[(5-(Pyridin-2-yl)-N-methylaminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Pyridin-2-yl)-N-methylaminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
 60 Ausbeute: 49% der Theorie,
 $C_{23}H_{22}N_6O \times HCl$ (398.48/434.94)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 399$.

65

Beispiel 39

4-[(5-(N-Phenyl-N-ethoxycarbonylmethyl)-aminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

5

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Phenyl-N-ethoxycarbonylmethyl)-aminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 65% der Theorie,

$C_{27}H_{27}N_5O_3 \times HCl$ (469.55/506.02)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 470$.

10

Beispiel 40

4-[(5-(N-Phenyl-N-(2-dimethylamino)ethyl)-aminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

15

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Phenyl-N-(2-dimethylamino)ethyl)-aminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 24% der Theorie,

$C_{27}H_{30}N_6O \times 2 HCl$ (454.59/527.50)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 455$.

20

Beispiel 41

4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-(carboxymethyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

25

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 56% der Theorie,

$C_{27}H_{24}N_6O_4S \times HCl$ (528.60/565.05)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 529$

$(M+Na)^+ = 551$.

30

Beispiel 42

4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-(3-carboxy-n-propyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

35

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-(3-ethoxycarbonyl-n-propyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 46% der Theorie,

$C_{29}H_{28}N_6O_4S \times HCl$ (556.65/593.10)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 557$

$(M+Na)^+ = 579$.

45

Beispiel 43

4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-carbonyl]-benzamidin-dihydrochlorid

50

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-carbonyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 37% der Theorie,

$C_{31}H_{31}N_7O_4S \times 2 HCl$ (597.7/670.62)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 598$.

55

Beispiel 44

4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-(3-dimethylamino-n-propyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

60

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-(3-dimethylamino-n-propyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 78% der Theorie,

$C_{30}H_{33}N_7O_2S \times 2 HCl$ (555.71/663.07)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 556$

$(M+2H)^{++} = 278.8$.

65

Beispiel 45

4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

5

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 81% der Theorie,

$C_{29}H_{31}N_7O_2S \times 2HCl$ (541.68/612.59)

10 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 542$.

Beispiel 46

4-[(5-(N-Benzoyl-N-carboxymethyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

15

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-Benzoyl-N-ethoxycarbonylmethyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 98% der Theorie,

$C_{25}H_{23}N_5O_3 \times HCl$ (441.50/447.95)

20 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 442$

$(M+Na)^+ = 464$.

Beispiel 47

25

4-[(5-(3-Carboxy)-phenylsulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(3-Ethoxycarbonyl)-phenylsulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 82% der Theorie,

30 $C_{23}H_{21}N_5O_4S \times HCl$ (463.50/499.95)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 464$.

Beispiel 48

35

4-[(5-(N-Phenyl-N-carboxyethyl)-aminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-Phenyl-N-ethoxycarbonylmethyl)-aminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

40 Ausbeute: 68% der Theorie

$C_{25}H_{23}N_5O_3$ (441.50/477.95)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 442$.

Beispiel 49

45

4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

50

Ausbeute: 62% der Theorie,

$C_{25}H_{27}N_5O_2S \times HCl$ (461.58/498.04)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 462$.

Beispiel 50

55

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

60

Ausbeute: 45% der Theorie,

$C_{29}H_{33}N_5O_4S \times HCl$ (547.68/584.14)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 548$.

65

Beispiel 51

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-methylamino-1-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-methylamino-1-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 45% der Theorie,

$C_{26}H_{29}N_5O_2S \times HCl$ (475.62/512.08)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 476$.

Beispiel 52

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-carboxymethylamino-1-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 62% der Theorie

$C_{27}H_{29}N_5C_4S \times HCl$ (519.63/556.08)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 520$.

Beispiel 53

4-[(5-(N-Phenyl-N-(3-ethoxycarbonyl-n-propyl)-aminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Phenyl-N-(3-ethoxycarbonyl-n-propyl)-aminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 70% der Theorie,

$C_{29}H_{31}N_5O_3 \times HCl$ (497.61/534.07)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 498$.

Beispiel 54

4-[(5-(N-Pyridin-3-yl-carbonyl)-N-methylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Pyridin-3-yl-carbonyl)-N-methylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 54% der Theorie,

$C_{23}H_{22}N_6O \times HCl$ (398.5/434.95)

Massenspektrum: $M^+ = 398$.

Beispiel 55

4-[(5-(N-Pyridin-4-yl-carbonyl)-N-methylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Pyridin-4-yl-carbonyl)-N-methylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 53% der Theorie,

$C_{23}H_{22}N_6O \times HCl$ (398.5/434.95)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 399$.

Beispiel 56

4-[(5-(N-Pyridin-3-yl)-sulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Pyridin-3-yl)-sulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 48% der Theorie,

$C_{21}H_{20}N_6O_2S \times HCl$ (420.5/456.95)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 421$.

Beispiel 57

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-amino-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-amino-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 64.5% der Theorie,
 $C_{29}H_{31}N_5O_6S \times HCl$ (577.67/614.14)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 578$.

Beispiel 58

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

- 10 Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
 Ausbeute: 11.1% der Theorie,
 $C_{28}H_{32}N_6O_4S \times 2 HCl$ (548.68/621.6)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 549$
 15 $(M+2H)^{++} = 275.1$.

Beispiel 59

4-[(6-Benzolsulfonylamino-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

- 20 Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(6-Benzolsulfonylamino-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
 Ausbeute: 90% der Theorie,
 $C_{25}H_{25}N_5O_4S \times HCl$ (491.58/528.05)
 25 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 492$.

Beispiel 60

4-[(5-(3-Ethoxycarbonyl)-n-propylamino-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

- 30 Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(3-Ethoxycarbonyl)-n-propylamino-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
 Ausbeute: 41.7% der Theorie, $C_{25}H_{31}N_5O_4 \times HCl$ (465.56/502.03) Massenspektrum: $(M+H)^+ = 466$.

Beispiel 61

4-[(5-(Ethoxycarbonyl)-methylamino-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

- 40 Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Ethoxycarbonyl)-methylamino-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
 Ausbeute: 56.4% der Theorie,
 $C_{23}H_{27}N_5O_4 \times HCl$ (437.51/473.98)
 45 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 438$.

Beispiel 62

4-[(5-(Piperidin-1-yl-carbonyl-N-methylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl)-benzamidin-hydrochlorid

- 50 Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Piperidin-1-yl-carbonyl-N-methylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl)-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
 Ausbeute: 55% der Theorie,
 $C_{23}H_{28}N_6O \times HCl$ (404.52/440.98)
 55 Massenspektrum: $M^+ = 404$.

Beispiel 63

4-[(5-(2.3-Dihydroindol-1-yl)-carbonyl-N-methylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

- 60 Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(2.3-Dihydroindol-1-yl)-carbonyl-N-methylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl)-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
 Ausbeute: 78% der Theorie,
 $C_{26}H_{26}N_6O \times HCl$ (438.54/475.00)
 65 Massenspektrum: $M^+ = 438$.

Beispiel 64

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-amino-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

5

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-amino-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 59.5% der Theorie,

$C_{31}H_{35}N_5O_6S \times HCl$ (605.9/641.4)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 606$.

10

Beispiel 65

4-[(6-Benzolsulfonyl-N-methylamino-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

15

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(6-Benzolsulfonyl-N-methylamino-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 45% der Theorie,

$C_{26}H_{27}N_5O_4S \times HCl$ (505.61/542.07)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 506$.

20

Beispiel 66

4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

25

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 58% der Theorie,

$C_{27}H_{29}N_5O_4S \times HCl$ (519.6/556.1)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 520$.

30

Beispiel 67

4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

35

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 63% der Theorie,

$C_{28}H_{25}N_5O_2S \times HCl$ (495.6/532.1)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 496$.

40

Beispiel 68

4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-(2-morpholin-4-yl)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

45

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-(2-morpholin-4-yl)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 96% der Theorie,

$C_{27}H_{30}N_6O_3S \times 2 HCl$ (518.65/591.56)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 519$.

50

Beispiel 69

4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-(2-dimethylamino)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

55

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-(2-dimethylamino)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 38% der Theorie,

$C_{25}H_{28}N_6O_2S \times 2 HCl$ (476.6/549.56)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 477$.

60

Beispiel 70

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidinhydrochlorid

65

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-pro-

pyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
 Ausbeute: 61% der Theorie,
 $C_{31}H_{35}N_5O_6S \times HCl$ (605.7/642.2)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 606$.

Beispiel 71

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 43% der Theorie,

$C_{32}H_{31}N_5O_4S \times HCl$ (581.7/618.2)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 582$.

Beispiel 72

4-[(5-(N'-Phenyl-N'-methylcarbonyl)-N-methylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N'-Phenyl-N'-methylcarbonyl)-N-methylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 43% der Theorie,

$C_{25}H_{26}N_6O \times HCl$ (426.52/462.98)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 427$.

Beispiel 73

4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(ethoxycarbonylmethylaminoacetyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(ethoxycarbonylmethylaminoacetyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 80% der Theorie,

$C_{31}H_{31}N_7O_5S \times HCl$ (613.70/650.16)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 614$.

Beispiel 74

4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(4-dimethylaminopiperidin-1-yl)-carbonylmethylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(4-dimethylaminopiperidin-1-yl)-carbonylmethylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 78% der Theorie,

$C_{34}H_{38}N_8O_3S \times 2 HCl$ (638.8/711.73)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 639$.

Beispiel 75

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-(2-morpholin-4-yl)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-(2-morpholin-4-yl)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 68% der Theorie,

$C_{31}H_{36}N_6O_5S \times 2 HCl$ (604.7/677.66)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 605$.

Beispiel 76

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-aminocarbonylmethylamino-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidinhydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-aminocarbonylmethylamino-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 49% der Theorie,

$C_{29}H_{32}N_6O_5S \times HCl$ (576.7/613.1)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 577$.

Beispiel 77

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-aminocarbonylmethylamino-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-aminocarbonylmethylamino-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
Ausbeute: 61% der Theorie,
 $C_{30}H_{28}N_6O_3S \times HCl$ (552.7/588.2)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 553$.

Beispiel 78

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-aminocarbonylmethylamino-1-(2-morpholin-4-yl)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-aminocarbonylmethylamino-1-(2-morpholin-4-yl)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
Ausbeute: 78% der Theorie,
 $C_{29}H_{33}N_7O_4S \times HCl$ (575.7/648.6)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 576$.

Beispiel 79

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-carboxymethylamino-1-(2-morpholin-4-yl)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-(2-morpholin-4-yl)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-di-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.
Ausbeute: 87% der Theorie,
 $C_{29}H_{32}N_6O_5S \times 2 HCl$ (576.7/649.62)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 577$.

Beispiel 80

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-(2-dimethylamino)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-(2-dimethylamino)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
Ausbeute: 60% der Theorie,
 $C_{29}H_{34}N_6O_4S \times 2 HCl$ (562.7/635.66)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 563$
 $(M+2H)^{++} = 282$.

Beispiel 81

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-carboxymethylamino-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.
Ausbeute: 84% der Theorie,
 $C_{30}H_{27}N_5O_4S \times HCl$ (553.65/590.11)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 554$.

Beispiel 82

4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(carboxymethylaminoacetyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(ethoxycarbonylmethylaminoacetyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.
Ausbeute: 74% der Theorie,
 $C_{29}H_{27}N_7O_5S \times HCl$ (585.65/622.11)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 586$
 $(M+Na)^+ = 608$.

Beispiel 83

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-carboxymethylamino-1-(2-dimethylamino)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-(2-dimethylamino)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.
Ausbeute: 62% der Theorie,
 $C_{27}H_{30}N_6O_4S \times 2 HCl$ (534.65/607.56)
10 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 535$.

Beispiel 84

4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(4-methylpiperazin-1-yl)-carbonylmethylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

- 15 Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(4-methylpiperazin-1-yl)-carbonylmethylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
Ausbeute: 86% der Theorie,
20 $C_{32}H_{34}N_8O_3S \times 2 HCl$ (610.74/683.67)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 611$.

Beispiel 85

4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(N'-2-dimethylaminoethyl-N'-ethyl)amino-carbonylmethylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 1e aus 5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(N'-2-dimethylaminoethyl-N'-ethyl) amino-carbonylmethylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
30 Ausbeute: 95% der Theorie,
 $C_{33}H_{38}N_8O_3S \times 2 HCl$ (626.79/699.71)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 627$.

Beispiel 86

4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(N-2-amino-bernsteinsäureethylester-amid-2-yl)-carbonylmethylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(N-2-amino-bernsteinsäureethylester-amid-2-yl)-carbonylmethylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
40 Ausbeute: 63% der Theorie,
 $C_{33}H_{34}N_8O_6S \times HCl$ (670.75/707.21)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 671$.

Beispiel 87

4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-((2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-piperazin-4-yl)-carbonylmethylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

- 50 Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-((2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-piperazin-4-yl)-carbonylmethylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
Ausbeute: 81% der Theorie,
55 $C_{37}H_{41}N_9O_5S \times 2 HCl$ (723.87/796.79)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 724$.

Beispiel 88

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
65 Ausbeute: 84% der Theorie,
 $C_{29}H_{34}N_6O_4S \times 2 HCl$ (562.71/635.63)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 563$.

Beispiel 89

4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid 5

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 86% der Theorie,

$C_{32}H_{35}N_7O_4S \times 2 HCl$ (613.75/686.68)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 614$. 10

Beispiel 90

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-aminocarbonylmethylamino-1-(2-dimethylamino)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid 15

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-aminocarbonylmethylamino-1-(2-dimethylamino)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 83% der Theorie,

$C_{27}H_{31}N_7O_3S \times 2 HCl$ (533.7/606.56)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 534$. 20

Beispiel 91

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-(2-morpholin-4-yl)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidintrihydrochlorid 25

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-(2-morpholin-4-yl)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 76% der Theorie, 30

$C_{31}H_{39}N_7O_3S \times 3 HCl$ (589.8/699.18)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 590$

$(M+2H)^{++} = 295.8$.

Beispiel 92

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid 35

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol. 40

Ausbeute: 70% der Theorie,

$C_{31}H_{38}N_6O_4S \times 2 HCl$ (590.7/663.62)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 591$. 45

Beispiel 93

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid 50

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 55% der Theorie,

$C_{32}H_{34}N_6O_2S \times 2 HCl$ (566.7/639.62)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 567$. 55

Beispiel 94

4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(N'-2-amino-bernsteinsäureamid-2-yl)-carbonylmethylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid 60

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(N'-2-amino-bernsteinsäureethylesteramid-2-yl)-carbonylmethylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 55% der Theorie, 65

$C_{31}H_{30}N_8O_6S \times HCl$ (642.70/679.16)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 643$.

Beispiel 95

4-[(5-n-Butansulfonyl-N-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-n-Butansulfonyl-N-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 77% der Theorie,
 $C_{27}H_{38}N_6O_4S \times 2 HCl$ (542.72/615.64)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 543$.

Beispiel 96

4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-methoxycarbonylmethylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-methoxycarbonylmethylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Methanol.

Ausbeute: 67% der Theorie,
 $C_{28}H_{26}N_6O_4S \times HCl$ (542.63/579.09)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 543$

$(M+2H)^{++} = 272$

$(M+H+Na)^{2+} = 283$.

Beispiel 97

4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-methoxycarbonylmethylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-N'-methoxycarbonylbenzamidin

0.7 g (1.2 mMol) 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-methoxycarbonylmethylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und 0.66 g (4.8 mMol) Kaliumcarbonat werden in 5 ml Wasser und 20 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 0.12 g (1.3 mMol) Methylchloroformiat 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird abgedampft, der Rückstand an Kieselgel chromatographiert und mit Methylchlorid/Methanol 40 : 1 eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden eingedampft, der Rückstand mit Ether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 0.26 g (36% der Theorie),

$C_{30}H_{28}N_6O_6S$ (600.66)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 601$

$(M+Na)^+ = 623$.

Beispiel 98

4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-carboxymethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 60% der Theorie,
 $C_{30}H_{31}N_7O_4S \times HCl$ (585.67/622.13)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 586$.

Beispiel 99

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-(N-ethoxycarbonylmethyl)-aminocarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-(N-ethoxycarbonylmethyl)-aminocarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 85% der Theorie,
 $C_{31}H_{37}N_7O_5S \times 2 HCl$ (619.76/692.68)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 620$

$(M+2H)^{++} = 310.8$.

Beispiel 100

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(3-dimethylamino)-n-propylamino-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(3-dimethylamino)-n-propylamino-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

dazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
 Ausbeute: 83% der Theorie,
 $C_{33}H_{36}N_6O_2S \times 2 HCl$ (580.8/653.7)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 581$
 $(M+2H)^{++} = 291$.

5

Beispiel 101

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-(N-carboxymethyl)-aminocarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

10

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-(N-ethoxycarbonylmethyl)-aminocarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 94% der Theorie,
 $C_{29}H_{33}N_7O_5S \times 2 HCl$ (591.71/664.64)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 592$.

15

Beispiel 102

4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(2-methyl-propyloxycarbonylmethyl)amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-N'-methoxycarbonyl-benzamidin

20

Hergestellt analog Beispiel 97 aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(2-methyl-propyloxycarbonylmethyl)amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Methylchloroformiat in Aceton/Wasser.

25

Ausbeute: 25% der Theorie,
 $C_{33}H_{34}N_6O_6S$ (642.74)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 643$
 $(M+Na)^+ = 665$.

30

Beispiel 103

4-[(5-(Isochinolin-5-yl-sulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

35

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Isochinolin-5-yl-sulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 98% der Theorie,
 $C_{29}H_{28}N_6O_4S \times HCl$ (556.65/593.11)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 557$.

40

Beispiel 104

4-[(5-(Isochinolin-5-yl)-sulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

45

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Isochinolin-5-yl)-sulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 48% der Theorie,
 $C_{25}H_{22}N_6O_2S \times HCl$ (470.55/507.02)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 471$.

50

Beispiel 105

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(2-pyrrolidin-1-yl)-ethylamino-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

55

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(2-pyrrolidin-1-yl)-ethylamino-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 53% der Theorie,
 $C_{34}H_{36}N_6O_2S \times 2 HCl$ (592.8/665.7)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 593$
 $(M+2H)^{++} = 297$.

60

65

Beispiel 106

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(2-pyrrolidin-1-yl)-ethylamino-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(2-pyrrolidin-1-yl)-ethylamino-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
Ausbeute: 33% der Theorie,
 $C_{33}H_{40}N_6O_4S \times 2 HCl$ (616.8/689.7)
10 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 617$
 $(M+2H)^{++} = 309$.

Beispiel 107

- 15 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(3-piperidin-1-yl)-n-propylamino-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(3-piperidin-1-yl)-n-propylamino-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
20 Ausbeute: 56% der Theorie,
 $C_{36}H_{40}N_6O_2S \times 2 HCl$ (620.8/693.7)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 621$.

Beispiel 108

- 25 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-(2-ethoxycarbonyl)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-(2-ethoxycarbonyl)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
30 Ausbeute: 67% der Theorie,
 $C_{26}H_{27}N_5O_4S \times HCl$ (505.60/542.06)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 506$.

Beispiel 109

- 35 4-[(5-(Isochinolin-5-yl-sulfonyl)-N-carboxymethylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(Isochinolin-5-yl-sulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.
40 Ausbeute: 90% der Theorie,
 $C_{27}H_{24}N_6O_4S \times HCl$ (528.60/565.06)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 529$.

Beispiel 110

- 45 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(3-dimethylamino)-n-propylamino-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-di hydrochlorid

- 50 Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(3-dimethylamino)-n-propylamino-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
Ausbeute: 78% der Theorie,
 $C_{32}H_{40}N_6O_4S \times 2 HCl$ (604.8/677.7)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 605$.

Beispiel 111

- 55 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(3-piperidin-1-yl)-n-propylamino-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

- 60 Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(3-piperidin-1-yl)-n-propylamino-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
Ausbeute: 72% der Theorie,
 $C_{35}H_{44}N_6O_4S \times 2 HCl$ (644.8/717.7)
65 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 645$.

Beispiel 112

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(3-dimethylamino)-n-propylamino-1-(3-carboxy)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

5

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(3-dimethylamino)-n-propylamino-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 79% der Theorie,

$C_{30}H_{36}N_6O_4S \times 2 HCl$ (576.7/649.6)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 577$.

10

Beispiel 113

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(3-piperidin-1-yl)-n-propylamino-1-(3-carboxy)-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

15

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(3-piperidin-1-yl)-n-propylamino-1-(3-ethoxycarbonyl)-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 64% der Theorie,

$C_{33}H_{40}N_6O_4S \times 2 HCl$ (616.8/689.7)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 617$.

20

Beispiel 114

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-(4-methoxycarbonyl)-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

25

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-(4-methoxycarbonyl)-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 78% der Theorie,

$C_{34}H_{36}N_6O_4S \times 2 HCl$ (624.8/697.7)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 625$.

30

Beispiel 115

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-(2-ethoxycarbonyl)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

35

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-(2-ethoxycarbonyl)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 84% der Theorie,

$C_{30}H_{36}N_6O_4S \times 2 HCl$ (576.73/651.65)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 577$.

40

Beispiel 116

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(3-dimethylamino)-n-propylamino-1-(2-ethoxycarbonyl)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

45

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(3-dimethylamino)-n-propylamino-1-(2-ethoxycarbonyl)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 81% der Theorie,

$C_{31}H_{38}N_6O_4S \times 2 HCl$ (590.75/663.67)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 591$

$(M+2H)^{++} = 296$.

50

55

Beispiel 117

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-(2-carboxy)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

60

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-(2-ethoxycarbonyl)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 92% der Theorie,

$C_{28}H_{32}N_6O_4S \times 2 HCl$ (548.67/621.59)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 549$.

65

Beispiel 118

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(3-dimethylamino)-n-propylamino-1-(2-carboxy)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(3-dimethylamino)-n-propylamino-1-(2-ethoxycarbonyl)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.
Ausbeute: 42% der Theorie,
 $C_{29}H_{34}N_6O_4S \times 2 HCl$ (548.67/621.59)
10 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 549$.

Beispiel 119

4-[(5-(N-Phenyl-N-(3-carboxy)-n-propylaminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

- 15 Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-Phenyl-N-(3-ethoxycarbonyl)-n-propylaminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.
Ausbeute: 78% der Theorie,
20 $C_{27}H_{27}N_5O_3 \times HCl$ (469.55/506.02)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 470$.

Beispiel 120

- 25 4-[(5-Methansulfonyl-N-(3-dimethylamino)-n-propylamino-1-(2-ethoxycarbonyl)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Methansulfonyl-N-(3-dimethylamino)-n-propylamino-1-(2-ethoxycarbonyl)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
30 Ausbeute: 90% der Theorie,
 $C_{26}H_{36}N_6O_4S \times 2 HCl$ (528.68/601.61)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 529$.

Beispiel 121

- 35 4-[(5-Methansulfonyl-N-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-(2-ethoxycarbonyl)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-[(5-Methansulfonyl-N-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-(2-ethoxycarbonyl)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
40 Ausbeute: 94% der Theorie,
 $C_{25}H_{34}N_6O_4S \times 2 HCl$ (514.65/587.57)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 515$.

Beispiel 122

- 45 4-[(5-N-(2-Dimethylamino)-ethylaminosulfonyl-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-N-(2-Dimethylamino)-ethylaminosulfonyl-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
50 Ausbeute: 84% der Theorie,
 $C_{26}H_{30}N_6O_2S \times 2 HCl$ (490.6/563.6)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 491$.

Beispiel 123

- 55 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(2-methyloxycarbonylmethyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-N'-isobutyloxycarbonyl-benzamidin

- 60 Hergestellt analog Beispiel 97 aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(2-methyloxycarbonylmethyl)amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Chlorameisensäureisobutylester in Aceton/Wasser.
Ausbeute: 41% der Theorie,
 $C_{33}H_{34}N_6O_6S$ (642.75)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 643$
65 $(M+Na)^+ = 665$.

Beispiel 124

4-[(5-Methansulfonyl-N-(3-dimethylamino)-n-propylamino-1-(2-carboxy)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

5

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-Methansulfonyl-N-(3-dimethylamino)-n-propylamino-1-(2-ethoxycarbonyl)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 63% der Theorie,

$C_{24}H_{32}N_6O_4S \times 2 HCl$ (500.62/573.54)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 501$.

10

Beispiel 125

4-[(5-Methansulfonyl-N-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-(2-carboxy)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

15

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-Methansulfonyl-N-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-(2-ethoxycarbonyl)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 72% der Theorie,

$C_{23}H_{30}N_6O_4S \times 2 HCl$ (486.6/559.52)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 487$.

20

Beispiel 126

4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(2-ethyloxycarbonylmethyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-N'-cyclohexyloxycarbonyl-benzamidin

25

Hergestellt analog Beispiel 97 aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(2-ethyloxycarbonylmethyl)amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Chlorameisensäurecyclohexylester in Aceton/Wasser.

Ausbeute: 61% der Theorie,

$C_{36}H_{38}N_6O_6S$ (682.81)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 683$

$(M+Na)^+ = 705$.

30

Beispiel 127

35

4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(2-ethyloxycarbonylmethyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-N'-benzyloxycarbonyl-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 97 aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(2-ethyloxycarbonylmethyl)amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Chlorameisensäurebenzylester in Aceton/Wasser.

Ausbeute: 65% der Theorie,

$C_{37}H_{34}N_6O_6S$ (690.79)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 691$

$(M+Na)^+ = 713$.

45

Beispiel 128

4-[(5-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

50

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 100% der Theorie,

$C_{22}H_{28}N_6 \times 2 HCl$ (376.51/449.42)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 377$.

55

Beispiel 129

4-[(5-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(2-ethoxycarbonyl)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

60

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(2-ethoxycarbonyl)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 100% der Theorie,

$C_{27}H_{36}N_6O_2 \times 2 HCl$ (476.63/549.56)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 477$.

65

Beispiel 130

4-[(5-Methansulfonyl-N-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-(3-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

5

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Methansulfonyl-N-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-(3-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 98% der Theorie,

10 $C_{28}H_{39}N_7O_5S \times 2 HCl$ (585.74/658.67)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 586$.

Beispiel 131

15 4-[(5-Methansulfonyl-N-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Methansulfonyl-N-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

20 Ausbeute: 94% der Theorie,

$C_{26}H_{36}N_6O_4S \times 2 HCl$ (528.69/601.62)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 529$.

Beispiel 132

25

4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(2-ethyloxycarbonylmethyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-N'-ethyloxycarbonyl-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 97 aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(2-ethyloxycarbonylmethyl)amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Chlorameisensäureethylester in Aceton/Wasser.

30 Ausbeute: 63% der Theorie,

$C_{32}H_{32}N_6O_6S$ (628.71)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 629$.

Beispiel 133

35

4-[(5-Piperidin-1-yl-carbonyl-N-methylamino-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

40 Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Piperidin-1-yl-carbonyl-N-methylamino-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 21% der Theorie,

$C_{28}H_{36}N_6O_3 \times HCl$ (504.64/541.11)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 505$

45 $(M+2H)^{++} = 253$.

Beispiel 134

50 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(2-carboxymethyl)amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-N'-ethyloxycarbonyl-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(2-ethoxycarbonylmethyl) amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-N'-ethyloxycarbonyl-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 70% der Theorie,

55 $C_{30}H_{28}N_6O_6S$ (600.66)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 601$

$(M-H)^- = 599$

$(M+Na)^+ = 623$.

Beispiel 135

60

4-[(5-Piperidin-1-yl-carbonyl-N-methylamino-1-(3-carboxy)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-Piperidin-1-yl-carbonyl-N-methylamino-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

65 Ausbeute: 63% der Theorie,

$C_{26}H_{32}N_6O_3 \times HCl$ (476.59/513.05)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 477$.

Beispiel 136

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(2-diethylamino) ethyl-amino-1-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl)-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

5

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(2-diethylamino)ethyl-amino-1-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl)-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 76% der Theorie,

$C_{33}H_{41}N_7O_5S \times 2 HCl$ (647.81/720.74)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 648$

$(M+2H)^{++} = 324.8$.

10

Beispiel 137

4-[(5-N-(2-Dimethylamino)ethyl-N-ethylaminosulfonyl-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

15

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-N-(2-Dimethylamino)-ethyl-N-ethylaminosulfonyl-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 64% der Theorie,

$C_{27}H_{38}N_6O_4S \times 2 HCl$ (542.7/615.6)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 543$.

20

Beispiel 138

4-[(5-N-(2-Dimethylamino)ethylaminosulfonyl-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

25

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-[(5-N-(2-Dimethylamino)-ethyl-aminosulfonyl-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 93% der Theorie,

$C_{25}H_{34}N_6O_4S \times 2 HCl$ (514.7/587.6)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 515$.

30

Beispiel 139

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(2-diethylamino)ethyl-amino-1-(carboxymethylaminocarbonyl)-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

35

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(2-diethylamino) ethyl-amino-1-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl)-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 78% der Theorie,

$C_{31}H_{37}N_7O_5S \times 2 HCl$ (619.76/692.69)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 620$

$(M+2H)^{++} = 311$

$(M+H+Na)^{++} = 322$.

40

45

Beispiel 140

4-[(5-N-(2-Dimethylamino)ethyl-N-ethylaminosulfonyl-1-(3-carboxy)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

50

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-N-(2-Dimethylamino)-ethyl-N-ethylaminosulfonyl-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 86% der Theorie,

$C_{25}H_{34}N_6O_4S \times 2 HCl$ (514.7/587.6)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 515$.

55

Beispiel 141

4-[(5-(N-Phenyl-N-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl)-aminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

60

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4-[(5-(N-Phenyl-N-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl) aminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 88% der Theorie,

$C_{28}H_{30}N_6O_4 \times HCl$ (514.6/551.05)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 515$.

65

Beispiel 142

4-[(5-(N-Phenyl-N-(carboxymethylaminocarbonylmethyl) aminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-Phenyl-N-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl)aminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 33% der Theorie,
 $C_{27}H_{26}N_6O_4 \times HCl$ (498.55/535.13)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 499$.

Beispiel 143

4-[(5-N-(2-Dimethylamino) ethylaminosulfonyl-1-(3-carboxy)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-N-(2-Dimethylamino)-ethylaminosulfonyl-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 75% der Theorie,

$C_{23}H_{30}N_6O_4S \times 2 HCl$ (486.6/559.5)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 487$.

Beispiel 144

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(1-methyl-piperidin-2-yl-methyl)amino-1-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl)-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

a. 4-[(5-Benzolsulfonyl-1-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl)-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

2.7 g (6.1 mMol) 4-[(5-Benzolsulfonyl-amino-1-(carboxymethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril, 0.85 g (6.1 mMol) Glycinethylester-hydrochlorid und 1.5 g (15 mMol) Triethylamin werden in 80 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 2.4 g (7.5 mMol) O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird abgedampft, der Rückstand an Kieselgel chromatographiert und mit Methylchlorid/Ethanol 99 : 1 und 98 : 2 eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden eingedampft, der Rückstand mit

Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 1.9 g (59% der Theorie),

Schmelzpunkt: 166–168°C.

b. 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(1-methyl-piperidin-2-yl-methyl)amino-1-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl)-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-1-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl)-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril, 2-(Chlormethyl)-N-methyl-piperidin und Kaliumcarbonat in Aceton.

Ausbeute: 38% der Theorie,

$C_{34}H_{38}N_6O_5S$ (642.79)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 643$.

c. 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(1-methyl-piperidin-2-yl-methyl)amino-1-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl)-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(1-methyl-piperidin-2-yl-methyl)amino-1-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl)-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 100% der Theorie,

$C_{34}H_{41}N_7O_5S \times 2 HCl$ (659.82/732.75)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 660$

$(M+2H)^{++} = 330.7$.

Beispiel 145

4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(N'-ethoxycarbonylmethyl-N'-methyl)carbonylmethylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(N'-ethoxycarbonylmethyl-N'-methyl)carbonylmethylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 52% der Theorie,

$C_{32}H_{33}N_7O_5S \times HCl$ (627.73/664.19)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 628$.

Beispiel 146

4-[(5-Piperidin-1-yl-carbonyl-N-methylamino-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Piperidin-1-yl-carbonyl-N-methylamino-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol. 5
Ausbeute: 57% der Theorie,
 $C_{29}H_{32}N_6O \times HCl$ (480.62/517.08)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 481$. 10

Beispiel 147

4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(N'-carboxymethyl-N'-methyl)-carbonylmethylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid 15

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(N'-ethoxycarbonylmethyl-N'-methyl)carbonylmethylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser. 15
Ausbeute: 69% der Theorie,
 $C_{30}H_{29}N_7O_5S \times HCl$ (599.67/636.13) 20
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 600$.

Beispiel 148

4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-N'-cyclohexyloxycarbonyl-benzamidin 25

Hergestellt analog Beispiel 97 aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Chlorameisensäurecyclohexylester in Tetrahydrofuran/Wasser. 30
Ausbeute: 48% der Theorie,
 $C_{38}H_{41}N_7O_7S$ (739.86)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 740$
 $(M+2H)^{++} = 370.8$
 $(M+H+Na)^{++} = 381.6$. 35

Beispiel 149

4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-N'-benzyloxycarbonyl-benzamidin 40

Hergestellt analog Beispiel 97 aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Chlorameisensäurebenzylester in Tetrahydrofuran/Wasser. 45
Ausbeute: 38% der Theorie,
 $C_{39}H_{37}N_7O_7S$ (747.85)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 748$
 $(M+Na)^+ = 770$
 $(M+H+Na)^{++} = 385.2$. 50

Beispiel 150

4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(1-methyl-piperidin-2-yl-methyl)amino-1-(carboxymethylaminocarbonyl)-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid 55

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(1-methyl-piperidin-2-yl-methyl)amino-1-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl)-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidindihydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol. 60
Ausbeute: 83% der Theorie,
 $C_{32}H_{37}N_7O_5S \times 2 HCl$ (631.77/704.7)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 632$
 $(M+2H)^{++} = 316.8$. 65

Beispiel 151

4-[(5-(2-Dimethylamino)-ethylaminocarbonyl-1-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl)-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(2-Dimethylamino)-ethylaminocarbonyl-1-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl)-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 95% der Theorie,
 $C_{26}H_{33}N_7O_4 \times 2 HCl$ (507.61/580.54)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 508$.

Beispiel 152

4-[(5-N-(2-Dimethylamino)ethyl-N-ethylaminosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-N-(2-Dimethylamino)-ethyl-N-ethylaminosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 82% der Theorie,
 $C_{22}H_{30}N_6O_2S \times 2 HCl$ (442.6/515.5)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 443$.

Beispiel 153

4-[(5-Cyclohexylcarbonylamino-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-Cyclohexylcarbonylamino-2-nitro-fluorbenzol

15.6 g (0.1 Mol) 4-Fluor 3-nitro-anilin und 17.9 g (0.11 Mol) Cyclohexylcarbonsäurechlorid werden in 250 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 12.1 g (0.12 Mol) Triethylamin 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 17.1 g (64% der Theorie),

R_f -Wert: 0.2 (Kieselgel; Methylenchlorid/Petrolether = 9 : 1).

b. 4-[4-(Cyclohexylcarbonylamino)-2-nitro-phenylamino]buttersäure-tert.butylester

Hergestellt analog Beispiel 7b aus 4-Cyclohexylcarbonylamino-2-nitro-fluorbenzol, Aminobuttersäure-tert.butylester und Kaliumcarbonat in Dimethylsulfoxid.

Ausbeute: 49% der Theorie,

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 50 : 1).

c. 4-[4-(Cyclohexylcarbonylamino)-2-amino-phenylamino]buttersäure-tert.butylester

Hergestellt analog Beispiel 7c aus 4-[4-(Cyclohexylcarbonylamino)-2-nitro-phenylamino]buttersäure-tert.butylester und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methanol.

Ausbeute: 94% der Theorie,

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1).

d. 4-[(5-Cyclohexylcarbonylamino-1-(3-tert.butyloxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

0.65 g (4.0 mMol) 4-Cyanophenyllessigsäure und 0.65 g (4.0 mMol) N,N'-Carbonyldiimidazol werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und 30 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 1.3 g (3.5 mMol) 4-[4-(Cyclohexylcarbonylamino)-2-aminophenylamino]buttersäure-tert.butylester wird weitere 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Solvens wird eingedampft und der Rückstand mit 30 ml Eisessig 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand auf Wasser gegossen, mit Ammoniak basisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Methanol 50 : 1 eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 0.9 g (52% der Theorie),

R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1).

e. 4-[(5-Cyclohexylcarbonylamino-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Cyclohexylcarbonylamino-1-(3-tert.butyloxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 95% der Theorie,

$C_{28}H_{35}N_5O_3 \times HCl$ (489.62/526.08)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 490$.

Beispiel 154

4-[(5-Cyclohexylcarbonylamino-1-(4-ethoxycarbonyl)-n-butyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Cyclohexylcarbonylamino-1-(4-ethoxycarbonyl)-n-butyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 79% der Theorie,

$C_{29}H_{37}N_5O_3 \times HCl$ (503.64/540.11)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 504$.

Beispiel 155

4-[(5-Cyclohexylcarbonylamino-1-(3-carboxy)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-Cyclohexylcarbonylamino-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 100% der Theorie,

$C_{26}H_{31}N_5O_3 \times HCl$ (461.57/498.03)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 462$.

Beispiel 156

4-[(5-Cyclohexylcarbonylamino-1-(4-carboxy)-n-butyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-Cyclohexylcarbonylamino-1-(4-ethoxycarbonyl)-n-butyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 98% der Theorie,

$C_{27}H_{33}N_5O_3 \times HCl$ (475.59/512.05)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 476$.

Beispiel 157

4-[(5-Cyclohexylmethylaminocarbonyl-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Cyclohexylmethylaminocarbonyl-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 67% der Theorie,

$C_{29}H_{37}N_5O_3 \times HCl$ (503.66/540.12)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 504$.

Beispiel 158

4-[(5-N-Cyclohexyl-N-methylaminocarbonyl-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-N-Cyclohexyl-N-methylaminocarbonyl-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 64% der Theorie,

$C_{29}H_{37}N_5O_3 \times HCl$ (503.66/540.12)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 504$.

Beispiel 159

4-[(5-Cyclohexylcarbonyl-N-methylamino-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Cyclohexylcarbonyl-N-methylamino-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 74% der Theorie,

$C_{29}H_{37}N_5O_3 \times HCl$ (503.65/540.11)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 504$.

Beispiel 160

4-[(5-Cyclohexylcarbonyl-N-methylamino-1-(4-ethoxycarbonyl)-n-butyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Cyclohexylcarbonyl-N-methylamino-1-(4-ethoxycarbonyl)-n-butyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 87% der Theorie,
 $C_{30}H_{39}N_5O_3 \times HCl$ (517.68/554.15)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 518$.

Beispiel 161

4-[(5-Cyclohexylcarbonyl-N-methylamino-1-(3-carboxy)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-Cyclohexylcarbonyl-N-methylamino-1-(3-ethoxycarbonyl)-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 44% der Theorie,
 $C_{27}H_{33}N_5O_3 \times HCl$ (475.59/512.06)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 476$.

Beispiel 162

4-[(5-Cyclohexylcarbonyl-N-methylamino-1-(4-carboxy)-n-butyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-Cyclohexylcarbonyl-N-methylamino-1-(4-ethoxycarbonyl)-n-butyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 47% der Theorie,
 $C_{28}H_{35}N_5O_3 \times HCl$ (489.62/526.08)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 490$.

Beispiel 163

4-[(5-N-(3-Ethoxycarbonyl)-n-propyl-N-ethylaminosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-[(5-N-(3-Ethoxycarbonyl)-n-propyl-N-ethylaminosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 61% der Theorie,
 $C_{24}H_{31}N_5O_4S \times HCl$ (485.6/522.1)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 486$.

Beispiel 164

4-[(5-N-(4-Ethoxycarbonyl)-n-butyl-N-ethylaminosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-N-(4-Ethoxycarbonyl)-n-butyl-N-ethylaminosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 63% der Theorie,
 $C_{25}H_{33}N_5O_4S \times HCl$ (499.6/536.1)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 500$.

Beispiel 165

4-[(5-N-(3-Carboxy)-n-propyl-N-ethylaminosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-N-(3-Ethoxycarbonyl)-n-propyl-N-ethylaminosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.

Ausbeute: 66% der Theorie,
 $C_{22}H_{27}N_5O_4S \times HCl$ (457.6/494.1)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 458$.

Beispiel 166

4-[(5-N-(4-Carboxy)-n-butyl-N-ethylaminosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

5

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-N-(4-Ethoxycarbonyl)-n-butyl-N-ethylaminosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.

Ausbeute: 66% der Theorie,

$C_{23}H_{29}N_5O_4S \times HCl$ (471.6/508.1)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 472$.

10

Beispiel 167

4-[(5-N-(2-Ethoxycarbonyl)-ethyl-N-ethylaminosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

15

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-N-(2-Ethoxycarbonyl)-ethyl-N-ethylaminosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 18% der Theorie,

$C_{23}H_{29}N_5O_4S \times HCl$ (471.6/508.1)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 472$.

20

Beispiel 168

4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-(ethoxycarbonyl-methyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-amino]-benzamidin-hydrochlorid

25

a. 2-Methylamino-5-nitro-anilin

12.5 g (0.079 Mol) 2-Fluor-5-nitroanilin und 100 ml Methylamin (40% in Wasser) werden 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Produkt wird mit Wasser verdünnt, abgesaugt, gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 12.0 g (91% der Theorie),

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 6 : 4).

30

b. 5-Nitro-1-methyl-benzimidazol-2-on

35

3.4 g (0.02 Mol) 2-Methylamino-5-nitro-anilin und 3.9 g (0.024 Mol) N,N' -Carbonyldiimidazol werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Solvens wird eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt, das ausgefallene Produkt abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 3.1 g (86% der Theorie),

$C_8H_7N_3O_3 \times HCl$ (193.17)

Massenspektrum: $M^+ = 193$.

40

c. 5-Nitro-2-chlor-1-methyl-benzimidazol

45

2.1 g (0.01 Mol) Phosphorpentachlorid werden in 2.5 ml Phosphoroxychlorid gelöst und nach Zugabe von 1.9 g (0.01 Mol) 5-Nitro-1-methyl-benzimidazol-2-on zwei Stunden bei 125°C gerührt. Das Solvens wird abgedampft, der Rückstand auf Eiswasser gegossen und mit Ammoniak neutralisiert. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 1.6 g (76% der Theorie),

R_f -Wert: 0.66 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 4 : 1).

50

d. 4-[5-Nitro-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]-amino-benzonitril

1.5 g (7.1 mMol) 5-Nitro-2-chlor-1-methyl-benzimidazol und 2.1 g (17.5 mMol) 4-Aminobenzonitril werden zwei Stunden bei 150°C verschmolzen. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und mit Essigester verdünnt. Der Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 2.0 g (95% der Theorie),

R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90 : 10 : 1).

55

e. 4-[5-Amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]-amino-benzonitril

60

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-[5-Nitro-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]-amino-benzonitril und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Dimethylformamid.

Ausbeute: 55% der Theorie,

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90 : 10 : 1).

65

f. 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-amino]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-[5-Amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]-amino-benzonitril und 8-Chinolin-sulfonsäurechlorid in Pyridin.

- 5 Ausbeute: 91% der Theorie,
R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90 : 10 : 1).

g. 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-(ethoxycarbonyl-methyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-amino]-benzonitril

- 10 1.0 g (2.2 mMol) 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-amino]-benzonitril und 0.8 g (2.5 mMol) Cäsiumcarbonat werden in 15 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 0.4 g (2.5 mMol) Bromessigsäureethylester 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingeengt.

- 15 Ausbeute: 0.8 g (70% der Theorie),
R_F-Wert: 0.7 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90 : 10 : 1).

h. 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-(ethoxycarbonyl-methyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-amino]-benzamidin-hydrochlorid

- 20 Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-(ethoxycarbonyl-methyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-amino]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
Ausbeute: 86% der Theorie,
C₂₈H₂₇N₇O₄S × HCl (557.64/594.11)
25 Massenspektrum: (M+H)⁺ = 558.

Beispiel 169

- 30 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-carboxymethyl-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-amino]-benzamidin-hydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-amino]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.
Ausbeute: 78% der Theorie,
35 C₂₆H₂₃N₇O₄S × HCl (529.52/565.98)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 530.

Beispiel 170

- 40 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-carboxymethylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-N'-tert.butyloxycarbonyl-benzamidin

- Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-N'-tert.butyloxycarbonyl-benzamidin und Natriumhydroxid in Ethanol.
45 Ausbeute: 64% der Theorie,
C₃₂H₃₂N₆O₆S (628.71)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 629.

Beispiel 171

- 50 4-[(5-(4-N-Methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(4-N-Methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
55 Ausbeute: 72% der Theorie,
C₂₀H₂₄N₆ × 2 HCl (348.46/421.39)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 349.

Beispiel 172

- 60 4-[(5-N-(5-Ethoxycarbonyl)-n-Pentyl-N-ethylaminosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-N-(5-Ethoxycarbonyl)-n-Pentyl-N-ethylaminosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
65 Ausbeute: 60% der Theorie,
C₂₆H₃₅N₅O₄S × HCl (513.7/550.1)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 514.

Beispiel 173

4-[(5-Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol. 5
Ausbeute: 43% der Theorie,
 $C_{20}H_{23}N_5O_2S \times HCl$ (397.5/434.0)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 398$.

Beispiel 174

4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-amino]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-amino]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol. 15
Ausbeute: 90% der Theorie,
 $C_{24}H_{21}N_7O_2S \times 2HCl$ (471.54/544.48)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 472$.

Beispiel 175

4-[(5-N-(3-Ethoxycarbonyl)-n-propyl-n-phenylaminosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-N-(3-Ethoxycarbonyl)-n-propyl-N-Phenylaminosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol. 25
Ausbeute: 41% der Theorie,
 $C_{28}H_{31}N_5O_4S \times HCl$ (533.7/570.1)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 534$.

Beispiel 176

4-[(5-N-(4-Ethoxycarbonyl)-n-butyl-N-isobutylaminosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-N-(4-Ethoxycarbonyl)-n-butyl-N-isobutylaminosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol. 35
Ausbeute: 41% der Theorie,
 $C_{27}H_{37}N_5O_4S \times HCl$ (527.7/564.2)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 528$.

Beispiel 177

4-[(5-(2-Dimethylamino)ethyl-sulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(2-Dimethylamino)-ethylsulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol. 45
Ausbeute: 78% der Theorie,
 $C_{20}H_{25}N_5O_2S \times HCl$ (399.52/472.44)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 400$.

Beispiel 178

4-[(5-(2-Ethoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl)sulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(2-Ethoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl)sulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol. Ausbeute: 64% der Theorie, $C_{23}H_{27}N_5O_4S \times HCl$ (469.6/506.0) Massenspektrum: $(M+H)^+ = 470$. 55

Beispiel 179

4-[(5-(4-Oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(4-Oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol. 65
Ausbeute: 90% der Theorie,
 $C_{24}H_{20}N_6O \times HCl$ (408.5/444.9)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 409$.

Beispiel 180

4-[5-(2-Carboxy-pyrrolidin-1-yl)sulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(2-Ethoxycarbonylpyrrolidin-1-yl)sulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.
 Ausbeute: 85% der Theorie,
 $C_{21}H_{23}N_5O_4S \times HCl$ (441.5/477.96)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 442$.

10

Beispiel 181

4-[(5-Benzylaminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

- 15 Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzylaminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
 Ausbeute: 72% der Theorie,
 $C_{24}H_{23}N_5O \times HCl$ (397.49/470.42)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 398$.

20

Beispiel 182

4-[(5-Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-(ethoxycarbonylmethyl)methyl]-benzamidin-hydrochlorid

25

a. 2-(4-Cyanophenyl)-malonsäure-tert.butylester-methylester

- 1.7 g (0.01 Mol) 4-Cyanophenyllessigsäuremethylester werden in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst, portionsweise mit
 0.48 g (0.01 Mol) Natriumhydrid (60% in Öl) versetzt und 15 Minuten bei 60°C gerührt. Anschließend werden 1.5 ml
 30 (0.01 Mol) Bromessigsäure-tert.butylester bei Raumtemperatur zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 5 Stunden unter
 Rückfluß erhitzt, nach Abkühlung auf Wasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen
 Extrakte werden getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Petrolether/Essigester (4 : 1) eluiert.
 Ausbeute: 1.5 g (52% der Theorie),
 35 R_f -Wert: 0.7 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 7 : 3).

b. 2-(4-Cyanophenyl)-malonsäure-mono-tert.butylester

- 1.5 g (5.2 mMol) 2-(4-Cyanophenyl)-malonsäure-tert.butylester-methylester und 0.6 g (15 mMol) Natriumhydroxid
 40 werden in 25 ml Ethanol und 5 ml Wasser zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird mit Salzsäure angesäuert und eingedampft. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid und Wasser extrahiert, die vereinigten organischen
 Extrakte werden getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid + 1-5% Ethanol eluiert.
 Ausbeute: 950 mg (67% d. Theorie),
 45 R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1).

c. 4-[(5-Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-(tert.butoxycarbonylmethyl)methyl]-benzonitril

- Hergestellt analog Beispiel 24f aus 2-(4-Cyanophenyl)-malonsäure-mono-tert.butylester und (4-Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-2-amino-N-methylanilin in N,N'-Carbonyldiimidazol/Tetrahydrofuran und Eisessig.
 50 Ausbeute: 47% der Theorie,
 R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1).

d. 4-[(5-Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-(ethoxycarbonylmethyl)methyl]-benzamidin-hydrochlorid

55

- Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-(tert.butoxycarbonylmethyl)methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
 Ausbeute: 63% der Theorie,
 60 $C_{24}H_{29}N_5O_4S \times HCl$ (483.6/520.1)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 484$.

Beispiel 183

- 65 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-amino-1-methyl-1H-

benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
 Ausbeute: 92% der Theorie,
 $C_{30}H_{30}N_6O_4S \times HCl$ (570.68/607.14)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 571$.

Beispiel 184

4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-(2-carboxy-ethyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.
 Ausbeute: 67% der Theorie,
 $C_{28}H_{26}N_6O_4S \times HCl$ (542.63/585.09)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 543$.

Beispiel 185

4-[(5-Cyclohexylcarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Cyclohexylcarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
 Ausbeute: 95% der Theorie,
 $C_{23}H_{26}N_4O \times HCl$ (374.49/410.95)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 375$.

Beispiel 186

4-[(5-(α -Ethoxycarbonyl)benzylaminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(α -Ethoxycarbonyl)benzylaminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
 Ausbeute: 69% der Theorie,
 $C_{27}H_{27}N_5O_3 \times HCl$ (469.55/506.01)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 470$.

Beispiel 187

4-[(5-(α -Carboxy)benzylaminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(α -Ethoxycarbonyl)benzylaminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid.
 Ausbeute: 91% der Theorie,
 $C_{25}H_{23}N_5O_3 \times HCl$ (441.5/477.96)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 442$.

Beispiel 188

4-[(5-Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-(carboxymethyl)methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-(ethoxycarbonyl-methyl)methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.
 Ausbeute: 76% der Theorie, $C_{22}H_{25}N_5O_4S \times HCl$ (455.5/491.96) Massenspektrum: $(M+M)^+ = 456$.

Beispiel 189

4-[(5-Cyclohexyl-(α -n-Propylamino)methyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

a. 4-(Cyclohexylcarbonyl)-chlorbenzol

Zu einer Mischung von 80 ml (0.78 Mol) Chlorbenzol und 30 g (0.22 Mol) Aluminiumchlorid werden bei 15–20°C 24 ml (0.18 Mol) Cyclohexancarbonsäurechlorid zugetropft. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch 5 Stunden bei 50°C erwärmt. Nach Abkühlung wird danach mit Eiswasser/konz. Salzsäure zersetzt und die wäßrige Phase mit Methylchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedunstet. Der Rückstand wird am Hochvakuum (2 mm, 105–115°C) destilliert. Die gewünschte Fraktion wird mit Wasser versetzt, der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 6.6 g (16% der Theorie),
 $C_{13}H_{15}ClO$ (222.72)
 Massenspektrum: $M^+ = 222$.

b. 4-(Cyclohexylcarbonyl)-2-nitro-chlorbenzol

Zu 50 ml rauchender Salpetersäure werden bei -25°C portionsweise 6.4 g (28.8 mMol) 4-(Cyclohexylcarbonyl)-chlorbenzol gegeben. Die Lösung wird 10 Minuten bei -25°C gerührt und anschließend auf Eiswasser gegossen. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und getrocknet.
Ausbeute: 7.3 g (95% der Theorie),
 R_f -Wert: 0.2 (Kieselgel, Petrolether/Methylenchlorid = 2 : 1).

c. 4-(Cyclohexylcarbonyl)-2-nitro-N-methyl-anilin

Hergestellt analog Beispiel 7b aus 4-(Cyclohexylcarbonyl)-2-nitro-chlorbenzol und Methylaminlösung.
Ausbeute: 96.5% der Theorie,
 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (262.31)
Massenspektrum: $M^+ = 262$.

d. 4-(Cyclohexylcarbonyl)-2-amino-N-methyl-anilin

2.6 g (0.01 Mol) 4-(Cyclohexylcarbonyl)-2-nitro-N-methyl-anilin werden in 100 ml Essigester und 30 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 0.5 g Raney-Nickel bei Raumtemperatur mit Wasserstoff hydriert. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und eingedampft.
Ausbeute: 2.2 g (100% der Theorie),
 R_f -Wert: 0.55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1).

e. 4-[(5-Cyclohexylcarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 24f aus 4-(Cyclohexylcarbonyl)-2-amino-N-methyl-anilin, 4-Cyanophenylessigsäure und N,N'-Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran, und Eisessig.
Ausbeute: 74% der Theorie,
 R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 50 : 1).

f. 4-[(5-Cyclohexyl-(n-propylamino)methyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und 4-[(5-Cyclohexyl-(hydroxy)methyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

715 mg (2.0 mMol) 4-[(5-Cyclohexylcarbonyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril, 1.0 ml n-Propylamin und 1.0 g Natriumacetat werden in 30 ml Methanol, 2 ml Wasser und 2 ml Eisessig gelöst und portionsweise mit 1.5 g (39.6 mMol) Natriumborhydrid versetzt. Nach 1 Stunde bei Raumtemperatur wird auf Wasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels unter Vakuum wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid + 1–10% Ethanol eluiert.
Ausbeute: 100 mg (12% der Theorie),
 R_f -Wert: 0.1 und 0.4 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1).

g. 4-[(5-Cyclohexyl-(n-propylamino)methyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Cyclohexyl-(n-propylamino)methyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
Ausbeute: 100% der Theorie,
 $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_5 \times 2 \text{ HCl}$ (417.61/490.54)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 418$.

Beispiel 190

4-[(5-Cyclohexyl-(methoxy)methyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Cyclohexyl-(hydroxy)methyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Methanol.
Ausbeute: 75% der Theorie,
 $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O} \times \text{HCl}$ (390.54/427.0)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 391$.

Beispiel 191

4-[(5-(4-Oxo-2,3-diaza-spiro[5.5]undec-1-en-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. [1-(4-Chlor-benzoyl)-cyclohexyl]-essigsäure

8.4 g (0.04 Mol) 4-(4-Chlorphenyl)-4-oxo-buttersäure werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst, portionsweise mit 5.8 g (0.12 Mol) Natriumhydrid (50%ig in Öl) versetzt und 90 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 8.9 ml (

0.06 Mol) 1.5-Diiodpentan wird das Reaktionsgemisch weitere 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird das Reaktionsgemisch in Eiswasser eingerührt, das Tetrahydrofuran abdestilliert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit Salzsäure angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid + Ethanol (1 bis 2%) eluiert.
Ausbeute: 6.2 g (55% d. Theorie).

b. [1-(4-Chlor-3-nitro-benzoyl)-cyclohexyl]-essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 189b aus [1-(4-Chlor-benzoyl)-cyclohexyl]-essigsäure und rauchender Salpetersäure.
Ausbeute: 96% der Theorie.

c. [1-(4-N-Methylamino-3-nitro-benzoyl)-cyclohexyl]-essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 7b aus [1-(4-Chlor-benzoyl)-cyclohexyl]-essigsäure und Methylaminlösung.
Ausbeute: 93% der Theorie.

d. 4-[(5-(4-Oxo-2.3-diaza-spiro[5.5]undec-1-en-1-yl)-3-nitro-N-methylanilin

Zu 25 ml Eisessig werden langsam 2.5 ml Hydrazinhydrat getropft und anschließend 2.4 g (7.5 mMol) [1-(4-N-Methylamino-3-nitrobenzoyl)-cyclohexyl]-essigsäure zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden am Rückfluß erhitzt, danach abgekühlt und mit Wasser verdünnt. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.
Ausbeute: 2.0 g (85% d. Theorie).

e. 4-[(5-(4-Oxo-2.3-diaza-spiro[5.5]undec-1-en-1-yl)-3-amino-N-methylanilin

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-[(5-(4-Oxo-2.3-diaza-spiro[5.5]undec-1-en-1-yl)-3-nitro-N-methylanilin und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Dimethylformamid.
Ausbeute: 80% der Theorie.

f. 4-[(5-(4-Oxo-2.3-diaza-spiro[5.5]undec-1-en-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 24f aus 4-[(5-(4-Oxo-2.3-diaza-spiro[5.5]undec-1-en-1-yl)-3-amino-N-methylanilin, 4-Cyanophenylessigsäure und N,N'-Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran, Eisessig.
Ausbeute: 49% der Theorie,
R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1).

g. 4-[(5-(4-Oxo-2.3-diaza-spiro[5.5]undec-1-en-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(4-Oxo-2.3-diaza-spiro[5.5]undec-1-en-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
Ausbeute: 70% der Theorie,
C₂₅H₂₈N₆O × HCl (428.5/465.0)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 429.

Beispiel 192

4-[(5-(1-Ethoxycarbonylmethyl-cyclohexan-1-yl)carbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. [1-(4-n-Methylamino-3-nitro-benzoyl)-cyclohexyl]-essigsäuremethylester

4.9 g (0.015 Mol) [1-(4-n-Methylamino-3-nitro-benzoyl)-cyclohexyl]-essigsäure werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 2.4 g (0.015 Mol) N,N'-Carbonyldiimidazol 15 Minuten am Rückfluß erhitzt. Nach Einengen der Lösung und Zugabe von 30 ml Methanol wird 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid + Methanol (1-5%) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.
Ausbeute: 2.4 g (48% der Theorie).

b. [1-(4-n-Methylamino-3-amino-benzoyl)-cyclohexyl]-essigsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 1c aus [1-(4-N-Methylamino-3-nitrobenzoyl)-cyclohexyl]-essigsäuremethylester und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methanol.
Ausbeute: 96% der Theorie.

c. 4-[(5-(1-Ethoxycarbonylmethyl-cyclohexan-1-yl)carbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 24f aus [1-(4-N-Methylamino-3-amino-benzoyl)-cyclohexyl]-essigsäuremethylester, 4-Cyanophenyllessigsäure und N,N'-Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran/Eisessig.

5 Ausbeute: 66% der Theorie,

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 50 : 1).

d. 4-[(5-(1-Ethoxycarbonylmethyl-cyclohexan-1-yl)carbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidinhydrochlorid

10

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(1-Ethoxycarbonylmethyl-cyclohexan-1-yl)carbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 55% der Theorie,

C₂₇H₃₂N₄O₃ × HCl (460.6/497.0)

15 Massenspektrum: (M+H)⁺ = 461.

Beispiel 193

4-[(5-(n-Pentyl-O-ethyl)phosphinyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidinhydrochlorid

20

a. Dichlor-(4-chlorphenyl)-phosphin

Zu einer Suspension von 53.3 g (0.4 Mol) Aluminiumchlorid in 40 ml (0.39 Mol) Chlorbenzol werden 104.8 ml (1.2 Mol) Phosphortrichlorid bei Raumtemperatur zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird drei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend werden innerhalb von 30 Minuten 37.2 ml (0.4 Mol) Phosphoroxidchlorid bei 83°C zugetropft. Nach 12 Stunden bei Raumtemperatur wird der Rückstand mit Petrolether verrührt und abdekantiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden im Hochvakuum bei 57–61°C und 0.048–0.035 mbar destilliert.

25

Ausbeute: 45.6 g (55% d. Theorie).

b. (4-Chlorphenyl)-phosphonigsäurediethylester

30

Zu einer Lösung von 14.9 ml (0.184 Mol) Pyridin und 10.8 ml (0.184 Mol) Ethanol in 50 ml Tetrahydrofuran wird innerhalb einer Stunde unter Kühlung eine Lösung von 17.9 g (0.083 Mol) Dichlor-(4-chlorphenyl)-phosphin in 20 ml Tetrahydrofuran getropft. Die Suspension wird 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, abgesaugt und eingedampft. Der Rückstand wird bei 80–83°C und 0.19 mbar destilliert.

35

Ausbeute: 11.7 g (61% d. Theorie),

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 50 : 1).

c. (4-Chlorphenyl)-n-pentyl-phosphinsäureethylester

40

3.5 g (15 mMol) (4-Chlorphenyl)-Phosphonigsäurediethylester und 3 ml (24.7 mMol) n-Pentylbromid werden unter Rühren 90 Minuten auf 150°C erhitzt. Die abgekühlte klare Lösung wird an Kieselgel chromatographiert und mit Cyclohexan/Essigester (7 : 3 bis 1 : 1) eluiert.

Ausbeute: 2.7 g (66% d. Theorie),

C₁₃H₂₀ClO₂P (274.74)

45

Massenspektrum. M⁺ = 274.

d. (4-Chlor-3-nitro-phenyl)-n-Pentyl-phosphinsäureethylester

50

Hergestellt analog Beispiel 189b aus (4-Chlorphenyl)-n-pentyl-Phosphinsäureethylester und rauchender Salpetersäure.

Ausbeute: 56% der Theorie.

e. (4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-n-Pentyl-phosphinsäureethylester

55

Hergestellt analog Beispiel 7b aus (4-Chlor-3-nitro-phenyl)-n-pentyl-phosphinsäureethylester und Methylaminlösung. Ausbeute: 100% der Theorie.

f. (4-Methylamino-3-amino-phenyl)-n-pentyl-phosphinsäureethylester

60

Hergestellt analog Beispiel 1c aus (4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-n-Pentyl-Phosphinsäureethylester und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Ethanol.

Ausbeute: 100% der Theorie.

g. 4-[(5-(n-Pentyl-O-ethyl)Phosphinyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

65

Hergestellt analog Beispiel 24f aus (4-Methylamino-3-amino-phenyl)-n-pentyl-phosphinsäureethylester, 4-Cyanophenyllessigsäure und N,N'-Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran und Eisessig.

Ausbeute: 43.7% der Theorie.

h. 4-[(5-(n-Pentyl-O-ethyl)phosphinyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(n-Pentyl-O-ethyl)-phosphinyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 78% der Theorie,

$C_{23}H_{31}N_4O_2P \times HCl$ (426.51/462.97)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 427$.

Beispiel 194

4-[(5-Benzolsulfonyl-n-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-n-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 83% der Theorie,

$C_{26}H_{30}N_6O_2S \times 2 HCl$ (490.64/563.57)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 491$.

Beispiel 195

4-[(5-n-Pentyl-phosphinyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Zu einer Lösung von 100 mg (0.2 mMol) 4-[(5-(n-Pentyl-O-ethyl)-phosphinyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidinhydrochlorid in 5 ml Methylenchlorid werden mit 1.8 ml (14 mMol) Trimethylsilylbromid gegeben. Nach Zugabe von 20 ml Methylenchlorid wird das Reaktionsgemisch 6 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdampfen des Solvens wird der Rückstand mit Wasser/2N Salzsäure verrieben. Der gebildete Feststoff wird abgesaugt, das Filtrat wird eingedampft, mehrmals mit Ethanol versetzt und eingedampft. Der Rückstand wird mit Methanol/Aceton verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 70 mg (74% der Theorie)

$C_{21}H_{27}N_4O_2P \times HCl$ (398.45/434.91)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 399$.

Beispiel 196

4-[(5-n-Pentyl-(O-ethoxycarbonylmethyl)phosphinyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-[(5-(n-Pentyl)-phosphinyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

0.6 g (1.5 mMol) 4-[(5-(n-Pentyl-O-ethyl)phosphinyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril werden in 45 ml Methylenchlorid gelöst, mit 2 ml (15.4 mMol) Trimethylbromsilan versetzt und 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Eindampfen des Solvens wird der Rückstand mit Eiswasser versetzt und mit Natriumacetat auf PH 6 gestellt. Nach zwei Stunden wird der gebildete Niederschlag abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 0.37 g (66% d. Theorie),

R_f -Wert: 0.35 (Reversed Phase, 5%ige Natriumchloridlösung/Methanol = 1 : 2).

b. 4-[(5-n-Pentyl-(O-ethoxycarbonylmethyl)phosphinyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Zu einer Lösung von 370 mg (0.97 mMol) 4-[(5-(n-Pentyl)-phosphinyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril in 7 ml Dimethylformamid werden 170 mg (1.2 mMol) Kaliumcarbonat und 130 mg (1.2 mMol) Bromessigsäureethylester gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 20 Minuten auf 50°C erhitzt, nach Abkühlung auf Eiswasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit Citronensäure und Natriumcarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Essigester/Ethanol (25 : 1 und 10 : 1) eluiert.

Ausbeute: 0.4 g (88% d. Theorie),

R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 50 : 1).

c. 4-[(5-n-Pentyl-(O-ethoxycarbonylmethyl)phosphinyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-n-Pentyl-(O-ethoxycarbonylmethyl)phosphinyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 76% der Theorie,

$C_{25}H_{33}N_4O_4P \times HCl$ (484.55/521.01)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 485$.

Beispiel 197

4-[(5-n-Pentyl-(O-carboxymethyl)phosphinyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-n-Pentyl-(O-carboxymethyl)phosphinyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.

Ausbeute: 74% der Theorie,

$C_{23}H_{29}N_4O_4P \times HCl$ (456.49/492.95)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 457$.

Beispiel 198

4-[(5-(1-Carboxymethyl-cyclohexan-1-yl)carbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin

Zu einer Lösung von 160 mg (4 mMol) Natriumhydroxid in 5 ml Wasser und 20 ml Ethanol werden 400 mg (0.8 mMol) 4-[(5-(1-Ethoxycarbonylmethyl-cyclohexan-1-yl)carbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid gegeben. Nach zwei Stunden bei Raumtemperatur wird die Lösung eingengt, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Eisessig angesäuert. Der Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 250 mg (72% d. Theorie),

$C_{25}H_{28}N_4O_3$ (432.5)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 433$.

Beispiel 199

4-[(5-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-Fluor-3-nitro-N-(5-brombutyloxy)-anilin

Zu einer Lösung von 3.7 g (0.024 Mol) 4-Fluor-3-nitro-anilin in 100 ml Tetrahydrofuran werden nach Zugabe von 3 ml Triethylamin bei Raumtemperatur 4.8 g (0.024 Mol) 5-Bromvaleriansäurechlorid zugetropft. Anschließend wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylchlorid eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingengt.

Ausbeute: 7.0 g (92% d. Theorie),

R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3 : 7).

b. 4-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-2-nitro-fluorbenzol

Zu einer Suspension von 1.0 g (21.9 mMol) Natriumhydrid (50%ig in Öl) in 200 ml Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 7.0 g (21.9 mMol) 4-Fluor-3-nitro-N-(5-brombutyloxy)-anilin in 50 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach 30 Minuten wird auf Eiswasser gegossen, das Tetrahydrofuran abdestilliert und die wäßrige Phase mit Methylchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Petrolether/Essigester (7 : 3) eluiert.

Ausbeute: 4.1 g (79% der Theorie),

R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3 : 7).

c. 4-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-2-nitro-N-methyl-anilin

Hergestellt analog Beispiel 7b aus 4-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-2-nitro-fluorbenzol und wäßriger Methylaminlösung.

Ausbeute: 92% der Theorie,

R_f -Wert: 0.35 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1 : 9).

d. 4-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-2-amino-N-methyl-anilin

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-2-nitro-N-methyl-anilin und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methanol.

Ausbeute: 97% der Theorie,

R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel; Methylchlorid/Ethanol = 19 : 1).

e. 4-[(5-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 24f aus 4-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-2-amino-N-methyl-anilin, 4-Cyanophenyllessigsäure und N,N'-Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran/Eisessig.

Ausbeute: 35% der Theorie,

R_f -Wert: 0.23 (Kieselgel, Methylchlorid/Ethanol = 19 : 1).

f. 4-[(5-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-[(5-(2-Oxo)piperidin-1-yl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 87% der Theorie,

$C_{21}H_{23}N_5O \times HCl$ (361.5/397.9)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 362$.

Beispiel 200

5

4-[(5-(n-Butan)sultam-2-yl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(n-Butan)sultam-2-yl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

10

Ausbeute: 77% der Theorie,

$C_{20}H_{23}N_5O_2S \times HCl$ (397.5/434.0)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 398$.

Beispiel 201

15

4-[(5-Methansulfonyl-N-cyclohexylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Methansulfonyl-N-cyclohexylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

20

Ausbeute: 52% der Theorie,

$C_{23}H_{29}N_5O_2S \times HCl$ (439.59/476.06)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 440$.

Beispiel 202

25

4-[(5-(1-Methyl-cyclohexan-1-yl)carbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(1-Methyl-cyclohexan-1-yl)carbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

30

Ausbeute: 63% der Theorie,

$C_{24}H_{28}N_4O \times HCl$ (388.5/425.0)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 389$.

Beispiel 203

35

4-[(5-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-Chlor-3-nitro-benzoesäure-isobutylamid

40

Hergestellt analog Beispiel 24b aus 4-Chlor-3-nitro-benzoylchlorid, Isobutylamin und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 88% der Theorie.

b. 4-(5-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-2-nitro-chlorbenzol

45

10.3 g (0.04 Mol) 4-Chlor-3-nitro-benzoesäure-isobutylamid werden in 200 ml Methylenchlorid gelöst und mit 2.6 g (0.04 Mol) Natriumazid versetzt. Anschließend werden bei 0°C 6.7 ml (0.04 Mol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugegeben. Danach wird die Reaktion 40 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit 5%iger Natriumcarbonatlösung versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingedunstet. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid + Ethanol (0-1%) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedunstet.

50

Ausbeute: 3.6 g (32% der Theorie),

$C_{11}H_{12}ClN_5O_2$ (281.7)

Massenspektrum: $M^+ = 281$.

55

c. 4-[(5-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-2-nitro-N-methyl-anilin

Hergestellt analog Beispiel 7b aus 4-[(5-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-2-nitro-chlorbenzol und Methylaminlösung.

Ausbeute: 100% der Theorie,

60

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 50 : 1).

d. 4-[(5-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-2-amino-N-methyl-anilin

Hergestellt analog Beispiel 24e aus 4-[(5-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-2-nitro-N-methyl-anilin und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methanol.

65

Ausbeute: 100% der Theorie,

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1).

e. 4-[(5-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 24f aus 4-[(5-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-2-amino-N-methyl-anilin, 4-Cyanophenylelessigsäure und N,N'-Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran, Eisessig.

5 Ausbeute: 86% der Theorie,

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1).

f. 4-[(5-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

10 Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 44% der Theorie,

C₂₁H₂₄N₈ × HCl (388.5/425.0)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 389.

15

Beispiel 204

4-[(5-Phenyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

20

a. 2-nitro-4-phenyl-N-methyl-acetanilid

3.0 g (11.7 mMol) 2-nitro-4-phenylacetanilid werden in 70 ml Dimethylformamid gelöst und bei Raumtemperatur portionsweise mit 576 mg (12 mMol) Natriumhydrid (50%ig in Öl) versetzt. Nach 30 Minuten bei 65°C wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 3 ml Methyljodid versetzt und 30 Minuten gerührt. Der Ansatz wird in gesättigte Natriumchloridlösung eingerührt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid + Ethanol (0-5%) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingengt.

25

Ausbeute: 3.2 g (100% der Theorie),

R_F-Wert: 0.43 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1).

30

b. 2-nitro-4-phenyl-N-methyl-anilin

3.2 g (11.7 mMol) 2-nitro-4-phenyl-N-methyl-acetanilid werden in 99 ml halbkonzentrierter Salzsäure 7 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird abgekühlt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingengt.

35

Ausbeute: 2.0 g (75% der Theorie),

R_F-Wert: 0.8 (Kieselgel; Methylenchlorid).

40

c. 2-Amino-4-phenyl-N-methyl-anilin

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 2-Nitro-4-phenyl-N-methyl-anilin und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methanol.

45

Ausbeute: 91% der Theorie,

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1).

d. 4-[(5-Phenyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

50 Hergestellt analog Beispiel 24f aus 2-Amino-4-phenyl-N-methyl-anilin, 4-Cyanophenylelessigsäure und N,N'-Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran und Eisessig.

Ausbeute: 100% der Theorie.

e. 4-[(5-Phenyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

55

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Phenyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 60% der Theorie,

C₂₂H₂₀N₄ × HCl (340.4/376.9)

60

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 341.

65

Beispiel 205

4-[(5-(1-Methyl-cyclohexan-1-yl)-(ethoxycarbonylmethyloxyimino)-methylen-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidinhydrochlorid

5

a. 4-[(5-(1-Methyl-cyclohexan-1-yl)-(ethoxycarbonylmethyloxyimino)-methylen-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

750 mg (2 mMol) 4-[(5-(1-Methyl-cyclohexan-1-yl)-carbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril (hergestellt analog Beispiel 194) und 645 mg (3 mMol) Carboxymethoxylamin werden in 10 ml Methanol und 1 ml Wasser zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösemittel wird abdestilliert, der Rückstand an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid + Ethanol (5–10%) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingeengt. Ausbeute: 450 mg (54% der Theorie),
R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1).

10

15

b. 4-[(5-(1-Methyl-cyclohexan-1-yl)-(ethoxycarbonylmethyloxyimino)-methylen-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(1-Methyl-cyclohexan-1-yl)-(ethoxycarbonylmethyloxyimino)-methylen-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol. Ausbeute: 41% der Theorie,
C₂₈H₃₅N₅O₃ × HCl (489.6/526.1)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 490.

20

Beispiel 206

25

4-[(5-Methansulfonyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Methansulfonyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

30

Ausbeute: 65% der Theorie,
C₂₂H₂₇N₅O₂S × HCl (425.56/462.02)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 426.

Beispiel 207

35

4-[(5-(2-Ethoxycarbonyl)ethyl-N-isobutylaminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(2-Ethoxycarbonyl)ethyl-N-isobutylaminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

40

Ausbeute: 54% der Theorie,
C₂₆H₃₃N₅O₃ × HCl (463.59/500.06)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 464.

45

Beispiel 208

4-[(5-(2-Carboxy)ethyl-N-isobutylaminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 198 aus 4-[(5-(2-Ethoxycarbonyl)ethyl-N-isobutylaminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.

50

Ausbeute: 72% der Theorie,
C₂₄H₂₉N₅O₃ (435.5)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 436.

55

Beispiel 209

4-[(5-tert-Butylcarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-tert-Butylcarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

60

Ausbeute: 50% der Theorie,
C₂₁H₂₄N₄O × HCl (348.5/384.9)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 349.

65

Beispiel 210

4-[(5-(1-Methyl-cyclopentan-1-yl) carbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(1-Methyl-cyclopentan-1-yl) carbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 55% der Theorie,

$C_{23}H_{26}N_4O \times HCl$ (374.5/411.0)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 375$.

Beispiel 211

4-[(5-(S-Cyclohexyl-sulfimidoyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl)-benzamidin-hydrochlorid

a. 1-Chlor-4-cyclohexansulfanyl-2-nitrobenzol

16.4 g (0.095 Mol) 4-Chlor-3-nitroanilin werden in 150 ml Salzsäure (12%) suspendiert und bei 2–5°C mit einer Lösung von 6.55 g (0.095 Mol) Natriumnitrit in 12 ml Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wird zu einer Suspension von 11.6 ml (0.095 Mol) Cyclohexylmercaptan in 175 ml Natronlauge (15%) getropft, mit 10 g Kupferpulver versetzt und anschließend 1 Stunde auf 80°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Methylenchlorid extrahiert, die organischen Extrakte werden mit Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird an Aluminiumoxid chromatographiert und mit Cyclohexan/Essigester (9 : 1 und 4 : 1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 15.7 g (61% der Theorie),

R_f -Wert: 0.3 (Aluminiumoxid, Petrolether).

b. 1-Chlor-4-cyclohexansulfanyl-2-nitrobenzol

11.6 g (0.043 Mol) 1-Chlor-4-cyclohexansulfanyl-2-nitrobenzol werden in 200 ml Acetanhydrid gelöst und bei 10°C mit 4.4 g (0.038 Mol) Perhydrol versetzt. Die Lösung wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und eingedampft. Der Rückstand wird mit Eis und Ammoniak versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Cyclohexan/Essigester 7 : 3 und 1 : 2 eluiert.

Ausbeute: 6.7 g (54% der Theorie),

R_f -Wert: 0.9 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2 : 1).

c. 1-Chlor-4-cyclohexylsulfimidoyl-2-nitrobenzol

8.4 g (0.029 Mol) 1-Chlor-4-cyclohexansulfanyl-2-nitrobenzol, 24.8 g (0.086 Mol) O-Mesitylen-Sulfonyl-acetohydroxamsäureethylester und 28.6 g (0.15 Mol) p-Toluolsulfonsäure werden in 160 ml Dimethylformamid gelöst und 90 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Eiswasser verdünnt und mit Natriumcarbonat versetzt. Nach Extraktion mit Essigester werden die vereinigten organischen Phasen mit Natriumchlorid gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol (50 : 1 und 30 : 1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 7.1 g (81% der Theorie),

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2 : 1).

d. 1-Chlor-4-cyclohexyl-N-tert.butoxycarbonyl-sulfimidoyl-2-nitrobenzol

Zu einer Lösung von 3.1 g (0.01 Mol) 1-Chlor-4-cyclohexylsulfimidoyl-2-nitrobenzol in 10 ml Tetrahydrofuran wird bei 5°C eine Lösung von 1.4 g (0.012 Mol) Kalium-tert.butylat in 5 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Nach 20 Minuten wird eine Lösung von 4.4 g (0.02 Mol) Di-tert.butyldicarbonat in 30 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Nach 3 Stunden bei Raumtemperatur wird mit Ammoniumchloridlösung verrührt und mit Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Essigester/Cyclohexan (9 : 1 und 4 : 1) eluiert.

Ausbeute: 2.7 g (65% der Theorie),

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4 : 1).

e. 1-Methylamino-4-cyclohexyl-N-tert.butoxycarbonyl-sulfimidoyl-2-nitrobenzol

Hergestellt analog Beispiel 7b aus 1-Chlor-4-cyclohexyl-N-tert.butoxycarbonyl-sulfimidoyl-2-nitrobenzol und Methylaminlösung.

Ausbeute: 92% der Theorie,

R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1 : 1).

f. 1-Methylamino-2-amino-4-cyclohexyl-N-tert.butoxycarbonyl-sulfimidoyl-benzol

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-Methylamino-4-cyclohexyl-N-tert.butoxycarbonyl-sulfimidoyl-2-nitrobenzol

und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methanol. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

g. 4-[(5-(Cyclohexyl-n-tert.butoxycarbonyl-sulfimidoyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl)-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 24f aus 1-Methylamino-2-amino-4-cyclohexyl-n-tert.butoxycarbonyl-sulfimidoyl-benzol, 4-Cyanophenylelessigsäure und N,N'-Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran/Eisessig.
Ausbeute: 40.6% der Theorie,
R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel; Essigester).

h. 4-[(5-(Cyclohexyl-sulfimidoyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl)]-benzonitril

1.3 g (2.6 mMol) 4-[(5-(Cyclohexyl-N-tert.butoxycarbonyl-sulfimidoyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl)]-benzonitril werden in 15 ml Dioxan gelöst und nach Zugabe von 10 ml 6N Salzsäure 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit Eis verdünnt, mit Ammoniak versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft.
Ausbeute: 1.0 g (98% der Theorie),
R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1).

i. 4-[(5-(Cyclohexyl-Sulfimidoyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl)]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Cyclohexyl-sulfimidoyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl)]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
Ausbeute: 90% der Theorie,
C₂₂H₂₇N₅O₃S × HCl (409.56/446.02)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 410.

Beispiel 212

4-[(5-(Cyclohexyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)sulfimidoyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-(ethoxycarbonylmethyl)methylen]-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-[(5-(Cyclohexyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)sulfimidoyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-(ethoxycarbonylmethyl)methylen]-benzonitril und 4-[(5-(Cyclohexyl-sulfimidoyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-(ethoxycarbonylmethyl)methylen]-benzonitril

0.7 g (1.78 mMol) 4-[(5-(Cyclohexyl-sulfimidoyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl)]-benzonitril und 1 g (7.25 mMol) Kaliumcarbonat werden in 100 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 0.45 ml (4.0 mMol) Bromessigsäureethylester 95 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, die Mutterlauge eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Essigester/Ethanol (1 : 0 und 9 : 1) eluiert wird.
Ausbeute: 0.2 g (20% der Theorie) 4-[(5-(Cyclohexyl-n-(ethoxycarbonylmethyl)sulfimidoyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-(ethoxycarbonylmethyl)methylen]-benzonitril,
C₃₀H₃₆N₄O₅S (564),
Massenspektrum: M⁺ = 564
und 0.2 g (20% der Theorie), 4-[(5-(Cyclohexyl)sulfimidoyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-(ethoxycarbonylmethyl)methylen]-benzonitril,
C₂₆H₃₀N₅O₃S (478.6)
Massenspektrum: M⁺ = 478.

b. 4-[(5-(Cyclohexyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)sulfimidoyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-(ethoxycarbonylmethyl)methylen]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Cyclohexyl-n-(ethoxycarbonylmethyl)sulfimidoyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-(ethoxycarbonylmethyl)methylen]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
Ausbeute: 31% der Theorie,
C₃₀H₃₉N₅O₅S × HCl (581.75/618.21)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 582.

Beispiel 213

4-[(5-(Cyclohexyl-sulfimidoyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-(ethoxycarbonylmethyl)methylen]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Cyclohexyl-sulfimidoyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-(ethoxycarbonylmethyl)methylen]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
Ausbeute: 70% der Theorie,
C₂₆H₃₃N₅O₃S × HCl (495.66/532.12)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 496.

Beispiel 214

4-[(5-(3-Methoxycarbonyl)propionyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(3-Methoxycarbonyl)-propionyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 81% der Theorie,
 $C_{26}H_{31}N_5O_3 \times HCl$ (461.57/498.04)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 462$

$(M+2H)^{++} = 231.7$

$(M+H+Na)^{++} = 242.8$.

Beispiel 215

4-[(5-(Cyclohexyl-N-acetylsulfimidoyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

150 mg (0.29 mMol) 4-[(5-(Cyclohexyl-sulfimidoyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid werden in 5 ml Eisessig suspendiert und nach Zugabe von 3 ml Acetanhydrid 75 Minuten bei 40°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bei 70°C eingedampft, der Rückstand mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 150 mg (100% der Theorie),

$C_{24}H_{29}N_5O_2S \times HCl$ (451.6/488.06)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 452$.

Beispiel 216

4-[(5-(Cyclohexyl-N-(3-carboxy)propionylsulfimidoyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

210 mg (0.4 mMol) 4-[(5-(Cyclohexyl-sulfimidoyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid werden in 5 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 61 mg (0.6 mMol) Bernsteinsäureanhydrid 1 Stunde bei 70°C gerührt. Der Eisessig wird abdestilliert, der Rückstand mit Ether und Aceton verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 200 mg (86% der Theorie),

$C_{26}H_{31}N_5O_4S \times HCl$ (509.64/546.1)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 510$.

Beispiel 217

4-[(5-Phenylsulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-Benzolsulfonyl-phenylamin

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-nitrodiphenylsulfon und Wasserstoff/Palladium auf Aktivkohle in Methylenchlorid/Methanol.

Ausbeute: 99% der Theorie,

R_F -Wert: 0.6 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1).

b. N-(4-Benzolsulfonyl-phenyl)-methansulfonamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-Benzolsulfonyl-phenylamin und Methansulfonsäurechlorid in Pyridin.

Ausbeute: 81% der Theorie,

R_F -Wert: 0.45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1).

c. N-(4-Benzolsulfonyl-2-nitro-phenyl)-methansulfonamid

Hergestellt analog Beispiel 189b aus N-(4-Benzolsulfonylphenyl)-methansulfonamid und rauchender Salpetersäure.

Ausbeute: 90% der Theorie,

R_F -Wert: 0.62 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1).

d. N-(4-Benzolsulfonyl-2-nitro-phenyl)-N-methyl-methansulfonamid

Hergestellt analog Beispiel 204a aus N-(4-Benzolsulfonyl-2-nitro-phenyl)-methansulfonamid, Methyljodid und Natriumhydrid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 50% der Theorie,

R_F -Wert: 0.63 (Kieselgel; Essigester).

e. (4-Benzolsulfonyl-2-nitro-phenyl)-N-methylamin

7,2 g (19.4 mMol) N-(4-Benzolsulfonyl-2-nitro-phenyl)-N-methylmethansulfonamid werden in 70 ml konz. Schwefelsäure 15 Minuten auf 130°C erhitzt. Anschließend wird auf Eiswasser gegossen, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.
Ausbeute: 5.5 g (97% der Theorie),
R_F-Wert: 0.73 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 3 : 1).

f. (4-Benzolsulfonyl-2-amino-phenyl)-N-methylamin

Hergestellt analog Beispiel 1c aus (4-Benzolsulfonyl-2-nitrophenyl)-methyl-amin und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methylenchlorid/Methanol.
Ausbeute: 100% der Theorie.

g. 4-(5-Benzolsulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 24f aus (4-Benzolsulfonyl-2-aminophenyl)-methyl-amin, 4-Cyanophenyllessigsäure und N,N'-Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran/Eisessig.
Ausbeute: 80% der Theorie,
R_F-Wert: 0.54 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1).

h. 4-(5-Benzolsulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-(5-Benzolsulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
Ausbeute: 57% der Theorie,
C₂₂H₂₀N₄O₂S × HCl (404.5/441.0)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 405.

Beispiel 218

4-[(5-(2-Ethoxycarbonyl)ethylsulfonyl-n-cyclopentylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. Cyclopentyl-(4-fluor-3-nitro-phenyl)-amin

6.7 g (0.08 Mol) Cyclopentanon, 12.5 g (0.08 Mol) 4-Fluor-3-nitro-anilin und 30 ml Titan-IV-isopropylat (0.1 Mol) werden 30 Minuten bei 40°C und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 150 ml Ethanol wird das Reaktionsgemisch 30 Minuten gerührt und anschließend portionsweise mit 2.4 g (0.066 Mol) Natriumborhydrid versetzt. Nach 4 Stunden wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen und mit Essigester versetzt. Nach Filtration wird die organische Phase abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Petrolether/Essigester (9 : 1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.
Ausbeute: 8.8 g (49% der Theorie),
R_F-Wert: 0.68 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4 : 1).

b. N-Cyclopentyl-(4-N-methylamino-2-nitro-phenyl)-amin

Hergestellt analog Beispiel 168a aus Cyclopentyl-(4-fluor-3-nitro-phenyl)-amin und Methylaminlösung.
Ausbeute: 100% der Theorie,
R_F-Wert: 0.44 (Kieselgel; Methylenchlorid).

c. 3-[Cyclopentyl-(4-methylamino-3-nitro-phenyl)-sulfamoyl]-propionsäure-methylester

Hergestellt analog Beispiel 1d aus Cyclopentyl-(4-N-methyl-2-nitro-phenyl)-amin und Chlorsulfonyl-propionsäure-methylester in Pyridin.
Ausbeute: 36% der Theorie,
R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol 50 : 1).

d. 3-[Cyclopentyl-(3-amino-4-methylamino-phenyl)-sulfamoyl]-propionsäure-methylester

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 3-[Cyclopentyl-(4-methylamino-3-nitro-phenyl)-sulfamoyl]-propionsäure-methylester und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methylenchlorid/Methanol.
Ausbeute: 100% der Theorie,
R_F-Wert: 0.52 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol 50 : 1).

e. 4-[(5-(2-Ethoxycarbonyl)ethylsulfonyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 24f aus 3-[(3-Amino-4-methylaminophenyl)-cyclopentyl-sulfamoyl]-propionsäure-me-

thylester, 4-Cyanophenyllessigsäure und N,N'-Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran/Eisessig.
 Ausbeute: 72% der Theorie,
 R_f -Wert: 0.41 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 50 : 1).

- 5 f. 4-[(5-(2-Ethoxycarbonyl)ethylsulfonyl-n-cyclopentylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(2-Ethoxycarbonyl)-ethylsulfonyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

- 10 Ausbeute: 76% der Theorie,
 $C_{26}H_{33}N_5O_4S \times HCl$ (511.66/548.12)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 512$.

Beispiel 219

- 15 4-[(5-(1-Methoxycarbonylmethyl-4-isobutyl)imidazol-5-yl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 1-(4-Chloro-phenyl)-4-methyl-pentan-1-on

- 20 Zu einer Suspension von 66.7 g (0.5 Mol) Aluminiumchlorid in 300 ml Chlorbenzol wird eine Lösung von 56 g (0.42 Mol) Isocaproensäurechlorid in 20 ml Chlorbenzol zugetropft. Die Lösung wird 3 Stunden bei 50°C gerührt und anschließend eingedampft.

- Der Rückstand wird vorsichtig auf Eiswasser gegossen, mit Salzsäure angesäuert und mit Essigester extrahiert. Die organische Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft und der erhaltene Rückstand an Kieselgel mit Petrolether/Methylenchlorid (2 : 8) chromatographiert.

- 25 Ausbeute: 72.5 g (83% der Theorie),
 R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel; Methylenchlorid).

- 30 b. 2-Brom-1-(4-chlor-phenyl)-4-methyl-pentan-1-on

Zu einer Lösung von 72.5 g (0.344 Mol) 1-(4-Chlor-phenyl)-4-methyl-pentan-1-on in 300 ml Dioxan und 300 ml Methylenchlorid werden 55 g (0.344 Mol) Brom so zugetropft, daß gerade Entfärbung eintritt. Nach 10 Minuten bei Raumtemperatur wird das Solvens abgedampft.

- 35 Ausbeute: 99 g (100% der Theorie),
 R_f -Wert: 0.76 (Kieselgel; Methylenchlorid).

c. 5-(4-Chloro-phenyl)-4-isobutyl-1H-imidazol

- 40 38 g (0.43 Mol) 2-Brom-1-(4-chlor-phenyl)-4-methyl-pentan-1-on werden in 400 ml Formamid 10 Stunden auf 160°C erhitzt. Nach 12 Stunden bei Raumtemperatur wird mit Wasser verdünnt und mit Ammoniak versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser und Ether nachgewaschen.

- Ausbeute: 19 g (66% der Theorie),
 R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1).

- 45 d. [5-(4-Chlor-phenyl)-4-isobutyl-imidazol-1-yl]-essigsäureethyl-ester

19 g (0.085 Mol) 5-(4-Chlor-phenyl)-4-isobutyl-1H-imidazol werden in 500 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 41.5 g (0.3 Mol) Kaliumcarbonat und 16.7 g (0.13 Mol) Bromessigsäureethylester 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird vom Unlöslichen abfiltriert und die Mutterlauge eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Methanol (80 : 1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereint und eingedampft.

Ausbeute: 5.4 g (20% der Theorie),
 R_f -Wert: 0.54 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1).

- 55 e. [5-(4-Chlor-phenyl)-4-isobutyl-imidazol-1-yl]-essigsäure

4.8 g (0.015 Mol) [5-(4-Chlor-Phenyl)-4-isobutyl-imidazol-1-yl]-essigsäure-ethylester werden in 15 ml Ethanol und 40 ml Wasser gelöst und nach Zugabe von 2.0 g (0.05 Mol) Natriumhydroxid 2-Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Alkohol wird abdestilliert, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Salzsäure auf PH 5 gestellt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 3.9 g (89% der Theorie),
 R_f -Wert: 0.38 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 5 : 1).

- 65 f. [5-(4-Chlor-3-nitro-Phenyl)-4-isobutyl-imidazol-1-yl]-essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 189b aus [5-(4-Chlor-phenyl)-4-isobutyl-imidazol-1-yl]-essigsäure und rauchender Salpetersäure.

Ausbeute: 75% der Theorie,
R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 5 : 1).

g. [4-Isobutyl-5-(4-methylamino-3-nitro-phenyl)-imidazol-1-yl]-essigsäure

5

Hergestellt analog Beispiel 7b aus [5-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-4-isobutyl-imidazol-1-yl]-essigsäure und Methylaminlösung (40%).

Ausbeute: 99% der Theorie,
R_F-Wert: 0.42 (Reversed Phase, RP 18, Methanol/5% Natriumchloridlösung = 6 : 4).

10

h. [4-Isobutyl-5-(4-methylamino-3-nitro-phenyl)-imidazol-1-yl]-essigsäureethylester

100 ml absolutes Ethanol wird mit Salzsäure-Gas gesättigt und nach Zugabe von 3.6 g (0.011 Mol) [4-Isobutyl-5-(4-methylamino-3-nitro-phenyl)-imidazol-1-yl]-essigsäure 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst, mit Ammoniak basisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft.

15

Ausbeute: 2.9 g (73% der Theorie),
R_F-Wert: 0.64 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1).

i. 4-[(5-(1-Methoxycarbonylmethyl-4-isobutyl)imidazol-5-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl]-benzonitril

20

Hergestellt analog Beispiel 24f aus [4-Isobutyl-5-(4-methylamino-3-nitro-phenyl)-imidazol-1-yl]-essigsäure, N,N'-Carbonyldiimidazol und 4-Cyanophenylessigsäure in Tetrahydrofuran/Eisessig.

Ausbeute: 37% der Theorie,
R_F-Wert: 0.67 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1).

25

k. 4-[(5-(1-Methoxycarbonylmethyl-4-isobutyl)imidazol-5-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl]-benzamidinhydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(1-Methoxycarbonylmethyl-4-isobutyl)imidazol-5-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Methanol.

30

Ausbeute: 29% der Theorie,
 $C_{26}H_{30}N_6O_2 \times HCl$ (458.57/495.038)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 459$
 $(M+2H)^{++} = 230$.

35

Beispiel 220

4-[(5-(Tetrazol-5-yl)methylcarbonyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidinhydrochlorid

40

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(S-(Tetrazol-5-yl)methylcarbonyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 63% der Theorie,
 $C_{24}H_{27}N_9O \times HCl$ (457.55/494.01)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 458$.

45

Beispiel 221

4-[(5-Methansulfonyl-N-cyclohexylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidinhydrochlorid

50

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Methansulfonyl-N-cyclohexylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 89% der Theorie,
 $C_{23}H_{29}N_5O_2S \times HCl$ (439.59/476.06)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 440$.

55

Beispiel 222

4-[(5-(3-Carboxy)propionyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidinhydrochlorid

60

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(3-Ethoxycarbonyl)-propionyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidinhydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.

Ausbeute: 52% der Theorie,
 $C_{25}H_{29}N_5O \times HCl$ (447.55/484.02)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 448$
 $(M+Na)^+ = 470$
 $(M+H+Na)^{++} = 235.6$.

65

Beispiel 223

4-[(5-N-Phenyl-N-methylaminocarbonyl-1,7-dimethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-N-Phenyl-N-methylaminocarbonyl-1,7-dimethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 56% der Theorie,

$C_{25}H_{25}N_5O \times HCl$ (411.5/448.0)

Massenspektrum: $M^+ = 411$.

Beispiel 224

4-[(5-Ethoxycarbonylmethoxyacetyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Ethoxycarbonylmethoxyacetyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 68% der Theorie,

$C_{27}H_{33}N_5O_4 \times HCl$ (491.60/528.07)

Massenspektrum: $M^+ = 492$

$(M+2H)^{++} = 246.6$

$(M+H+Na)^{++} = 235.6$.

Beispiel 225

4-[(5-Carboxymethoxyacetyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-Ethoxycarbonylmethoxyacetyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.

Ausbeute: 98% der Theorie,

$C_{25}H_{29}N_5O_4 \times HCl$ (463.55/500.02)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 464$

$(M+2H)^{++} = 232.7$

$(M+H+Na)^{++} = 243.7$.

Beispiel 226

4-[(5-(2,3-Dihydroindol-1-yl)sulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(2,3-Dihydroindol-1-yl)sulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 32% der Theorie,

$C_{24}H_{23}N_5O_2S \times HCl$ (445.545/482.00)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 446$.

Beispiel 227

4-[(5-(1,3-Dihydro-isoindol-2-yl)sulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(1,3-Dihydro-isoindol-2-yl)sulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 32% der Theorie,

$C_{24}H_{23}N_5O_2S \times HCl$ (445.545/482.00)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 446$.

Beispiel 228

4-[(5-(1-(Ethoxycarbonylmethyl-N-methylaminocarbonyl-cyclopropyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl)-benzamidin-hydrochlorid

a. 2-Acetyl-amino-2-(4-cyano-benzyl)-malonsäure-diethylester

3 g Natrium werden in 100 ml Ethanol gelöst und anschließend mit einer Lösung von 27.7 g (0.127 Mol) Acetamidomalonsäurediethylester und 6.4 g (0.04 Mol) Kaliumiodid in 200 ml Dioxan versetzt. Danach wird eine Lösung von 25 g (0.127 Mol) 4-Cyanobenzylbromid in 200 ml Dioxan zugetropft und die Reaktion 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach 12 Stunden bei Raumtemperatur wird filtriert, das Filtrat wird eingedampft, der Rückstand mit Petrolether kristallisiert und abgesaugt.

Ausbeute: 41.1 g (97% der Theorie),
 R_F -Wert: 0.62 (Kieselgel; Methylethylketon/Xylol = 1 : 1)
 Schmelzpunkt: 177–178°C.

b. 2-Amino-3-(4-cyano-phenyl)-propionsäure

5

40 g (0.12 Mol) 2-Acetylamino-2-(4-cyano-benzyl)-malonsäurediethylester werden in 110 ml Eisessig, 50 ml konzentriert er Salzsäure und 135 ml Wasser gelöst und 8 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Isopropanol/Ether kristallisiert, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 18.6 g (68% der Theorie),
 R_F -Wert: 0.37 (Kieselgel; Methylethylketon/Xylol = 1 : 1).

10

c. 4-(5-Oxo-2-trifluormethyl-4,5-dihydro-oxazol-4-yl)methyl-benzonitril

5.7 g (2.5 mMol) 2-Amino-3-(4-cyano-phenyl)-propionsäure werden in 26.3 g (12.5 mMol) Trifluoressigsäureanhydrid gelöst und 24 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Lösung im Vakuum eingedampft, der Rückstand an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 3.6 g (53% der Theorie),
 R_F -Wert: 0.71 (Kieselgel; Methylethylketon/Xylol = 1 : 1).

15

20

d. 4-(2-Oxo-propionsäure)-benzonitril

3.5 g (0.013 Mol) 4-(5-Oxo-2-trifluormethyl-4,5-dihydrooxazol-4-ylmethyl)-benzonitril werden in 20 ml Trifluoressigsäure 70% gelöst und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 1.8 g (75% der Theorie),
 R_F -Wert: 0.2 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1).

25

e. 1-(4-Chloro-3-nitro-phenyl)-cyclopropan-carbonsäure

30

350 ml rauchende Salpetersäure werden bei –25 bis –30°C portionsweise mit 50.0 g (0.21 Mol) 1-(4-Chlor-phenyl)-cyclopropan-carbonsäure versetzt. Nach beendeter Zugabe wird noch 15 Minuten bei –25°C gerührt und anschließend auf Eis gegossen. Die ausgefallene Substanz wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 58.5 g (95% der Theorie),
 R_F -Wert: 0.43 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9.5 : 0.5).

35

f. 1-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-cyclopropan-carbonsäure

20.0 g (0.083 Mol) 1-(4-Chloro-3-nitro-phenyl)-cyclopropan-carbonsäure werden mit 100 ml Methylaminlösung (40%) in einer Glasbombe 5 Stunden auf 180°C erhitzt. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Eisessig angesäuert. Die ausgefallene Substanz wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 16.9 g (93% der Theorie),
 R_F -Wert: 0.59 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1).

40

45

g. 1-(3-Amino-4-methylamino-phenyl)-cyclopropan-carbonsäure

3.2 g (13.5 mMol) 1-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-cyclopropan-carbonsäure werden in 120 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 0.5 g Palladium auf Aktivkohle 90 Minuten mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, die Lösung eingeengt.

Ausbeute: 2.8 g (100% der Theorie),
 R_F -Wert: 0.41 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1).

50

h. 4-[(5-(1-Carboxy-cyclopropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und 4-[(6-(1-Carboxy-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-methyl]-benzonitril

55

2.6 g (13.5 mMol) 4-(2-Oxo-propionsäure)-benzonitril und 2.8 g (13.5 mMol) 1-(3-Amino-4-methylamino-phenyl)-cyclopropan-carbonsäure werden in 100 ml Ethanol vorgelegt und unter Stickstoffstrom 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktion wird 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend die Hälfte des Lösemittels abdestilliert. Die ausgefallene Substanz wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 1.3 g (28% der Theorie) 4-[(5-(1-Carboxy-cyclopropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril,

R_F -Wert: 0.43 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1)

$C_{20}H_{17}N_3O_2$ (331.38)

Massenspektrum M^+ = 331.

60

65

Das Filtrat wird eingeengt und mit Ether versetzt. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 1.0 g (21% der Theorie), 4-[(6-(1-Carboxy-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-yl)-me-

thyl]-benzonitril.

R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1)

$C_{21}H_{17}N_3O_3$ (359.38)

Massenspektrum $M^+ = 359$.

5

i. 4-[(5-(1-(Ethoxycarbonylmethyl-N-methylaminocarbonyl)cyclopropyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

0.5 g (1.5 mMol) 4-[(5-(1-Carboxy-cyclopropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril werden in 5 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 0.48 g (1.5 mMol) O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat, 0.46 ml N-Methylmorpholin und 0.3 g Sarcosinethylesterhydrochlorid 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird mit Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Essigester/1% Ammoniak eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 370 mg (58% der Theorie),

R_f -Wert: 0.61 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9 : 1).

20

k. 4-[(5-(1-(Ethoxycarbonylmethyl-N-methylaminocarbonyl)cyclopropyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(1-(Ethoxycarbonylmethyl-N-methylaminocarbonyl)cyclopropyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 93% der Theorie,

25 $C_{25}H_{29}N_5O_3 \times HCl$ (447.55/484.02)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 448$.

Beispiel 229

30 4-[(5-(1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 96% der Theorie,

35 $C_{24}H_{27}N_5O \times HCl$ (401.52/437.99)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 402$.

Beispiel 230

40 4-[(5-(1-(Carboxymethyl-n-methylaminocarbonyl)cyclopropyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(1-(Ethoxycarbonylmethyl-N-methylaminocarbonyl)cyclopropyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natronlauge in Ethanol.

45 Ausbeute: 86% der Theorie,

$C_{23}H_{25}N_5O_3 \times HCl$ (419.49/455.96)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 420$

$(M+Na)^+ = 442$.

50

Beispiel 231

4-[(5-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-(ethoxycarbonylmethyl)methylen-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

55

a. 2-(4-Chlor-phenyl)-1-pyrrolidin-1-yl-ethanone

Hergestellt analog Beispiel 230i aus p-Chlorphenylessigsäure, Pyrrolidin, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat und N-Methylmorpholin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 75% der Theorie,

60 R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol 19 : 1).

b. 3-(4-Chlor-phenyl)-4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-buttersäureethylester

16.8 g (0.075 Mol) 2-(4-Chloro-phenyl)-1-pyrrolidin-1-yl-ethanon werden in 175 ml Dimethylsulfoxid gelöst und nach Zugabe von 8.9 g (0.08 Mol) Kalium-tert.butylat 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 18.1 ml (0.085 Mol) Iodessigsäureethylester wird das Reaktionsgemisch 45 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird auf Eiswasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden mit Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei

anfangs mit Petrolether und später mit Petrolether/Essigester (8 : 2 und 1 : 1) eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 11.0 g (48% der Theorie),

R_F-Wert: 0.73 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 7 : 3).

c. 3-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-buttersäureethylester und 3-(4-Chlor-2-nitro-phenyl)-4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-buttersäureethylester

Zu 40 ml rauchender Salpetersäure werden bei -30°C portionsweise 7.8 g (0.025 Mol) 3-(4-Chlor-phenyl)-4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-buttersäureethylester gegeben. Die Lösung wird 15 Minuten bei -30°C gerührt und anschließend auf Eis-

wasser gegossen. Das überstehende Wasser wird abdekantiert, der Rückstand in Essigester und Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen und extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 7.9 g (89% der Theorie),

3-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-buttersäureethylester und 3-(4-Chlor-2-nitro-phenyl)-4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-buttersäureethylester als Isomerengemisch im Verhältnis 1 : 9.

R_F-Wert: 0.68 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1).

d. 3-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-buttersäureethylester

7.9 g (23 mMol) 3-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-buttersäureethylester und 3-(4-Chlor-2-nitro-phenyl)-4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-buttersäureethylester (Isomerengemisch) werden in 65 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 5 ml Methylamin in einem Druckgefäß 1 Stunde auf 80°C erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur und Zugabe von 5 g Kieselgel wird zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei anfangs mit Petrolether und später mit Petrolether/Essigester (9 : 1) eluiert wird.

Ausbeute: 330 mg (3.6% der Theorie),

R_F-Wert: 0.58 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

C₁₇H₂₃N₃O₅ (349.4)

Massenspektrum: M⁺ = 349.

e. 3-(4-Methylamino-3-amino-phenyl)-4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-buttersäureethylester

300 mg (8.6 mMol) 3-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-buttersäureethylester werden in 60 ml Essigester und 10 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 600 mg Raney-Nickel 2.5 Stunden bei Raumtemperatur mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingengt.

Ausbeute: 260 mg (94% der Theorie),

R_F-Wert: 0.28 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1).

f. 4-[(5-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-(ethoxycarbonylmethyl)methylen-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und 4-[(5-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-(ethoxycarbonylmethyl)methylen-1-methyl-2-oxo-1.2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzonitril

260 mg (0.81 mMol) 3-(3-Amino-4-methylamino-phenyl)-4-cyclopentyl-4-oxo-butyric acid ethyl ester und 189 mg (1.0 mMol) 3-(4-Cyano-phenyl)-2-oxo-propionsäure werden in 10 ml Ethanol 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wird mit 5 g Kieselgel versetzt und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei anfangs mit Petrolether und später mit Petrolether/Essigester 9 : 1 und 8 : 2 eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 100 mg (28% der Theorie), 4-[(5-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-(ethoxycarbonylmethyl)methylen-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril:

R_F-Wert: 0.28 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

C₂₆H₂₈N₄O₃ (444.5)

Massenspektrum: M⁺ = 444

und 200 mg (52% der Theorie) 4-[(5-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-(ethoxycarbonylmethyl)methylen-1-methyl-2-oxo-1.2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzonitril,

C₂₇H₂₈N₄O₄ (472.5)

Massenspektrum: M⁺ = 472.

g. 4-[(5-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-(ethoxycarbonylmethyl)methylen-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 3-[3-(4-Cyano-benzyl)-1-methyl-2-oxo-1.2-dihydro-chinoxalin-6-yl]-4-cyclopentyl-4-oxobuttersäure-ethylester und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 21% der Theorie,

C₂₆H₃₁N₅O₃ × HCl (461.6/498.05)

Massenspektrum (M+H)⁺ = 462.

Beispiel 232

4-[(5-(1-(Pyridin-2-yl-carbonyl)cyclopropan-1-yl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

5 a. [1-(4-Chlor-phenyl)-cyclopropyl]-pyridin-2-yl-methanon

Zu einer Lösung von 19.6 g (0.124 Mol) 2-Brompyridin in 200 ml Tetrahydrofuran wird bei -45°C eine Lösung von 85 ml (0.141 Mol) n-Butyllithium (15%ig in Hexan) zugetropft. Nach 1 Stunde bei -45°C wird eine Lösung von 21.2 g (0.119 Mol) 1-(4-Chlorphenyl)-1-cyclopropanecarbonitril in 50 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach Erwärmung auf

10 Raumtemperatur wird auf Eiswasser gegossen, mit Ameisensäure auf PH 5 gestellt und mit Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Petrolether/Essigester (19 : 1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 7.2 g (23% der Theorie),

15 R_f -Wert: 0.71 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1).

b. [1-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-cyclopropyl]-pyridin-2-yl-methanon

Hergestellt analog Beispiel 231c aus [1-(4-Chloro-phenyl)-cyclopropyl]-pyridin-2-yl-methanon und rauchender Salpetersäure.

20 Ausbeute: 28% der Theorie,

R_f -Wert: 0.73 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1 : 1).

c. [1-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-cyclopropyl]-pyridin-2-yl-methanon

25 Hergestellt analog Beispiel 231d aus [1-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-cyclopropyl]-pyridin-2-yl-methanon und Methylamin in Isopropanol.

Ausbeute: 60% der Theorie.

30 d. 4-[5-(1-(Hydroxy-pyridin-2-yl-methyl)-cyclopropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 231f und Beispiel 1c aus [1-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-cyclopropyl]-pyridin-2-yl-methanon, Wasserstoff/Palladium auf Aktivkohle und 3-(4-Cyano-phenyl)-2-oxo-propionsäure in Ethanol.

Ausbeute: 10% der Theorie,

35 $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$ (394.5)

Massenspektrum: $M^+ = 394$.

e. 4-[5-(1-(Pyridin-2-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]-benzonitril

40 415 mg (1.9 mMol) 4-[5-(1-(Hydroxy-pyridin-2-yl-methyl)-cyclopropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]-benzonitril werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst und nach Zugabe von 2.5 g Mangandioxid 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und die Mutterlauge eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei anfangs mit Methylenchlorid und später mit Methylenchlorid/Ethanol (50 : 1 und 25 : 1) eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

45 Ausbeute: 285 mg (69% der Theorie),

R_f -Wert: 0.63 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1).

f. 4-[(5-(1-(Pyridin-2-yl-carbonyl)cyclopropan-1-yl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

50 Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[5-(1-(Pyridin-2-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 41% der Theorie,

$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$ (409.5/445.96)

55 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 410$.

Beispiel 233

4-[5-Benzolsulfonylamino-benzoxazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

60

a. 4-Benzolsulfonylamino-2-nitro-phenol

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-Hydroxy-3-nitro-anilin und Benzolsulfonsäurechlorid in Pyridin.

Ausbeute: 45% der Theorie,

65 R_f -Wert: 0.47 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1).

b. 4-Benzolsulfonylamino-2-amino-phenol

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-Benzolsulfonylamino-2-nitro-phenol; Palladium auf Aktivkohle in Methanol und Wasserstoff.

Ausbeute: 80% der Theorie,

R_F-Wert: 0.26 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1).

5

c. 4-[(5-Benzolsulfonylamino-benzoxazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 24f aus 4-Benzolsulfonylamino-2-amino-phenol, N,N'-Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran und Sulfolan.

Ausbeute: 9.8% der Theorie,

R_F-Wert: 0.38 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1).

10

d. 4-[(5-Benzolsulfonylamino-benzoxazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

15

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonylamino-benzoxazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 56% der Theorie,

C₂₁H₁₈N₄O₃S × HCl (406.5/442.9)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 407

(M+Na)⁺ = 439

(2 M+H)⁺ = 813.

20

Beispiel 234

25

4-[(5-((Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylaminobenzthiazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-nitro-2-(4-cyanophenylmethylcarbonylamino)-fluorbenzol

30

7.0 g (44.8 mMol) 4-Cyanophenylessigsäure werden in 200 ml Methylenchlorid und 4 Tropfen Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 14 ml Thionylchlorid 30 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Das Lösemittel wird im Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand in 20 ml Chlorbenzol gelöst und mit 7.0 g (44.8 mMol) 2-Fluor-5-nitro-anilin 15 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird abgekühlt, die ausgefallene Substanz abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 10.9 g (81.5% der Theorie),

R_F-Wert: 0.18 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 3 : 7).

35

b. 4-(5-Nitro-benzthiazol-2-yl)-methyl-benzonitril

10.9 g (36.5 mMol) 4-Nitro-2-(4-cyanophenylmethylcarbonylamino)-fluorbenzol, 7.6 g 2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,3-dithio-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid und 300 ml Toluol werden 18 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösemittel wird abdestilliert, der Rückstand an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 8.2 g (76% der Theorie),

R_F-Wert: 0.44 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 3 : 7).

45

c. 4-(5-Amino-benzothiazol-2-yl)-methyl-benzonitril

8.8 g (29.8 mMol) 4-(5-nitro-benzothiazol-2-ylmethyl)-benzonitril werden in 300 ml Pyridin gelöst, bei 50°C mit 15.4 g Natriumdithionit und 60 ml Wasser versetzt und 1 Stunde auf 95°C erhitzt. Das Pyridin wird abdestilliert, der Rückstand mit Eiswasser versetzt, das ausgefallene Produkt abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 6.9 g (87% der Theorie),

Schmelzpunkt: 178-180°C

R_F-Wert: 0.2 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 1 : 1).

50

55

d. 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonylamino-benzthiazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(5-Amino-benzothiazol-2-yl)-methyl-benzonitril und Chinolin-8-sulfonylchlorid in Pyridin.

Ausbeute: 77% der Theorie,

R_F-Wert: 0.25 (Kieselgel; Essigester/Petrolether/Ammoniak = 1 : 1 : 0.01).

60

e. 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-benzthiazol-2-yl)-methyl]-benzonitril-hydrochlorid

3.8 g (8.3 mMol) 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonylamino-benzthiazol-2-yl)-methyl]-benzonitril, 5.7 g (41.6 mMol) Kaliumcarbonat, 2.3 ml (20.8 mMol) Bromessigsäureethylester und 1.4 ml (9.2 mMol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en werden in 200 ml Aceton gelöst und 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Das unlösliche Material wird abfiltriert und die Mutterlauge eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Essigester/Petrolether (1 : 9,

65

2 : 8 und 3 : 7) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.
Ausbeute: 1.3 g (29% der Theorie),
 R_f -Wert: 0.45 (Kieselgel; Essigester/Petrolether/Ammoniak = 1 : 1 : 0.01).

5 f. 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-benzthiazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-benzthiazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 59% der Theorie,

10 $C_{28}H_{25}N_5O_4S_2 \times HCl$ (559.67/596.13)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 560$.

Beispiel 235

15 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-carboxymethylamino-benzthiazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-benzthiazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 88% der Theorie.

20 $C_{26}H_{21}N_5O_4S \times HCl$ (531.62/568.08)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 532$

$(M+Na)^+ = 554$.

Beispiel 236

25 4-[(5-(2-Methyl)phenyl-benzthiazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-[(5-(2-Methyl)phenyl-benzthiazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

30 Unter Stickstoffatmosphäre werden 1.3 g (3.95 mMol) 4-[(5-Brom-benzthiazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und 1.3 g (1.1 mMol) Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid in 40 ml Toluol 15 Minuten bei 40°C gerührt. Anschließend werden 1.3 g (12.3 mMol) Natriumcarbonat in 5.6 ml Wasser und 0.84 g (6.1 mMol) o-Tolylboronsäure in 5 ml Methanol zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird die Reaktionslösung mit Essigester verdünnt und mit Wasser extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Essigester/Petrolether 5 : 95, 10 : 95 und 15 : 85 eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

35 Ausbeute: 0.55 g (41% der Theorie),

R_f -Wert: 0.51 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 3 : 7).

40 b. 4-[(5-(2-Methyl)phenyl-benzthiazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(2-Methyl)phenyl-benzthiazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 58% der Theorie,

45 $C_{22}H_{19}N_3S \times HCl$ 357.48/393.94)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 358$.

Beispiel 237

50 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonylamino-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 1-Methyl-2-tributylzinn-1H-indol

55 Zu einer Lösung von 10.0 g (76.2 mMol) N-Methylindol in 100 ml Tetrahydrofuran werden unter Stickstoffatmosphäre 30.5 ml (75 mMol) n-Butyllithium (2.5 molar in Hexan) bei 0 bis 5°C zugetropft. Nach zwei Stunden bei 0°C wird das Reaktionsgemisch auf -60°C abgekühlt, und 24.4 g (75 mMol) Tributylzinnchlorid werden zugetropft. Die Reaktion über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und mit Essigester/Natriumchloridlösung extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird im Vakuum bei 9 mbar und 196 bis 200°C destilliert.

60 Ausbeute: 20.9 g (65.3% der Theorie),

R_f -Wert: 0.48 (Aluminiumoxid, Petrolether)

$C_{21}H_{33}NSn$ (420.219)

Massenspektrum: $M^+ = 417/19/21$ (Sn).

65 b. 4-(1-Methyl-1H-indol-2-yl)-methyl-benzonitril

12.9 g (30.7 mMol) 1-Methyl-2-tributylzinn-1H-indol, 5.7 g (29.2 mMol) 4-(Brommethyl)-benzonitril und 0.34 g Bis-(triphenylphosphin)-palladium-dichlorid werden unter Stickstoffatmosphäre in 90 ml Tetrahydrofuran 2 Stunden

zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird mit Essigester und 15%iger Kaliumfluoridlösung verdünnt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und mit Essigester gewaschen. Die organische Phase mit Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Essigester/Petrolether (5 : 95) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 5,9 g (81,4% der Theorie),

R_F-Wert: 0,41 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 3 : 7).

c. 4-(1-Methyl-5-nitro-1H-indol-2-yl)-methyl-benzonitril

6,9 g (28 mMol) 4-(1-Methyl-1H-indol-2-yl)-methyl-benzonitril werden in 50 ml konz. Schwefelsäure vorgelegt. Bei 2°C werden portionsweise 2,9 g (28 mMol) Kaliumnitrat zugegeben, wobei die Temperatur bis auf 10°C ansteigt. Nach 30 Minuten bei 2°C wird auf Eis gegossen und das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen, getrocknet und aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 5,2 g (63,7% der Theorie),

R_F-Wert: 0,17 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 3 : 7).

d. 4-(1-Methyl-5-amino-1H-indol-2-yl)-methyl-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-(1-Methyl-5-nitro-1H-indol-2-yl)-methyl-benzonitril, Palladium auf Aktivkohle in Methylenchlorid/Methanol und Wasserstoff.

Ausbeute: 90% der Theorie,

R_F-Wert: 0,34 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 5 : 5).

e. 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(1-Methyl-5-amino-1H-indol-2-yl)-methyl-benzonitril und Chinolin-8-sulfonsäurechlorid.

Ausbeute: 51% der Theorie

R_F-Wert: 0,49 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1).

f. 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 30% der Theorie,

R_F-Wert: 0,24 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol/Eisessig = 4 : 1 : 0,01)

C₂₆H₂₃N₄O₂S × HCl (469,57/506,03)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 470.

Beispiel 238

4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 71% der Theorie,

R_F-Wert: 0,26 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol/Eisessig = 4 : 1 : 0,01)

C₃₀H₂₉N₅O₄S × HCl (555,66/592,12)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 556

(M+2H)⁺⁺ = 278,8

(M+Na+H)⁺⁺ = 289,8.

Beispiel 239

4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-carboxymethylamino-1-methylindol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.

Ausbeute: 23% der Theorie,

R_F-Wert: 0,14 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol/Eisessig = 4 : 1 : 0,01)

C₂₈H₂₅N₅O₄S × HCl (527,61/564,07)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 528

(M+Na)⁺ = 550.

Beispiel 240

4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
 Ausbeute: 20% der Theorie,
 R_f -Wert: 0.26 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol/Eisessig = 4 : 1 : 0.01)
 $C_{23}H_{22}N_4O_2S \times HCl$ (418.52/454.98)
 10 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 419$.

Beispiel 241

- 15 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl)amino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid
 Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl)amino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
 Ausbeute: 52% der Theorie,
 R_f -Wert: 0.22 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4 : 1)
 20 $C_{32}H_{32}N_6O_5S \times HCl$ (612.71/649.17)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 613$.

Beispiel 242

- 25 4-[(5-n-Propansulfonylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid
 Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-n-Propansulfonylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
 Ausbeute: 71% der Theorie,
 30 R_f -Wert: 0.21 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4 : 1)
 $C_{20}H_{24}N_4O_2S \times HCl$ (384.51/420.97)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 385$.

Beispiel 243

- 35 4-[(5-n-Propansulfonyl-n-ethoxycarbonylmethylamino-1-methylindol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid
 Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-n-Propansulfonyl-n-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.
 Ausbeute: 66% der Theorie,
 40 R_f -Wert: 0.52 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4 : 1)
 $C_{24}H_{30}N_4O_4S \times HCl$ (470.60/507.06)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 471$.

Beispiel 244

- 45 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-(carboxymethylaminocarbonylmethyl)amino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid
 Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl)amino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.
 Ausbeute: 93% der Theorie,
 50 $C_{30}H_{28}N_6O_5S \times HCl$ (584.66/621.12)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 585$.

Beispiel 245

- 55 4-[(5-n-Propansulfonyl-N-carboxymethylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid
 Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-n-Propansulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.
 Ausbeute: 86% der Theorie,
 60 R_f -Wert: 0.17 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4 : 1)
 $C_{22}H_{26}N_4O_4S \times HCl$ (442.54/479.60)
 65 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 443$
 $(M+Na)^+ = 465$.

Beispiel 246

4-[(5-n-Butansulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-n-Butansulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol. 5
 Ausbeute: 71% der Theorie,
 R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4 : 1)
 $C_{25}H_{32}N_4O_4S \times HCl$ (484.62/521.08)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 485$. 10

Beispiel 247

4-[(5-n-Butansulfonyl-N-carboxymethylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-n-Butansulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol. 15
 Ausbeute: 68% der Theorie,
 R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4 : 1)
 $C_{23}H_{28}N_4O_4S \times HCl$ (456.57/493.03) 20
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 457$
 $(M+Na)^+ = 479$.

Beispiel 248

4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-N'-(methoxycarbonyl)benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 97 aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid, Chlorameisensäuremethylester und Kaliumcarbonat in Tetrahydrofuran. 25
 Ausbeute: 85% der Theorie,
 $C_{32}H_{31}N_5O_6S$ (613.70) 30
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 614$
 $(M+Na)^+ = 636$. 35

Beispiel 249

4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-N'-(2-methansulfonyl-ethyl)benzamidin

300 mg (0.5 mMol) 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid, 170 mg (0.6 mMol) 2-(Methylsulfonyl)-ethyl-4-nitrophenylcarbonat und 210 mg (1.5 mMol) Kaliumcarbonat werden in 30 ml Tetrahydrofuran 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch filtriert und die Mutterlauge eingedampft. Der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die vereinten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. 40
 Der Rückstand wird an Aluminiumoxid chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol (99 : 1) eluiert. 45
 Ausbeute: 150 mg (43% der Theorie),
 $C_{34}H_{35}N_5O_8S_2$ (705.81)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 706$
 $(M+Na)^+ = 728$. 50

Beispiel 250

4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-N,N-dimethylbenzamidin

450 mg (0.76 mMol) 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin werden in 15 ml Tetrahydrofuran suspendiert und bei 5°C mit 0.11 ml (1.0 mMol) Chlorameisensäure-2-bromethylester versetzt. Nach 10 Minuten wird mit Essigester und Natriumchloridlösung extrahiert, die vereinten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 10 ml Tetrahydrofuran aufgenommen und mit 5 ml Dimethylamin 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdampfen des Solvens wird der Rückstand an Aluminiumoxid chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid + 1-2% Essigester eluiert wird. 55
 Ausbeute: 150 mg (34% der Theorie),
 $C_{32}H_{33}N_5O_4S$ (583.71) 60
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 584$. 65

4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-(methylcarbonyloxy-(methyl)methylenoxycarbonyl)benzamidin

a. Kohlensäure-(1-chlorethyl-4-nitrophenyl)-ester

Zu einer Lösung von 12.6 g (90 mMol) p-nitrophenol in 300 ml Methylenchlorid und 7.2 g (91 mMol) Pyridin werden bei -10°C 14.2 g (99 mMol) Chlorameisensäure-1-chlorethylester zugetropft. Die Lösung wird 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser und 0.5%iger Natriumhydroxidlösung extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Aluminiumoxid chromatographiert und mit Methylenchlorid eluiert. Die vereinten Fraktionen werden eingedampft, mit Petrolether verrieben und abgesaugt. Ausbeute: 7.3 g (33% der Theorie), R_f -Wert: 0.58 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 3 : 7).

b. Essigsäure-1-(4-nitro-phenoxy-carbonyloxy)-ethylester

7.2 g (29.3 mMol) Kohlensäure-(1-chlorethyl-4-nitrophenyl)-ester und 10.9 g (34.2 mMol) Quecksilber(II)-acetat werden in 200 ml Eisessig 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Ausbeute: 4.2 g (53% der Theorie), R_f -Wert: 0.48 (Kieselgel; Methylenchlorid).

c. 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-N-(methylcarbonyloxy-(methyl)methylenoxycarbonyl)benzamidin

300 mg (0.5 mMol) 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid, 25 ml Methylenchlorid, 150 mg (0.55 mMol) Essigsäure-1-(4-nitro-phenoxy-carbonyloxy)-ethylester und 0.18 ml (1 mMol) N-Ethyl-diisopropylamin werden 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, Rückstand an Aluminiumoxid chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol (99 : 1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereint und eingedampft. Ausbeute: 220 mg (65% der Theorie), $C_{35}H_{35}N_5O_8S$ (685.76) Massenspektrum: $(M+H)^+ = 686$ $(M+Na)^+ = 708$.

Beispiel 252

4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-hydroxyaminocarbonylmethylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-N-hydroxybenzamidin

540 mg (1 mMol) 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzonitril werden mit 278 mg (4 mMol) Hydroxylamin-hydrochlorid, 205 mg (4 mMol) Natriumcarbonat, 14 ml Methanol und 2 ml Wasser 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/1 bis 5% Ethanol eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereint und eingedampft. Ausbeute: 250 mg (44.6% der Theorie), $C_{28}H_{26}N_6O_5S$ (558.61) Massenspektrum: $(M+H)^+ = 559$ $(M+Na)^+ = 581$.

Beispiel 253

4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-isopropoxy-carbonylmethylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

420 mg (0.75 mMol) 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-carboxymethylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid werden in 10 ml Isopropanol gelöst und unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird für 30 Minuten Salzsäuregas eingeleitet. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, der Rückstand mit Ether verrieben und mit Aceton gewaschen. Ausbeute: 450 mg (100% der Theorie), $C_{31}H_{31}N_5O_4S \times HCl$ (569.70/606.16) Massenspektrum: $(M+H)^+ = 570$.

Beispiel 254

4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-(2-hydroxy)ethyloxycarbonylmethylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

5

Hergestellt analog Beispiel 253 aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-carboxymethylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid, Ethylenglykolmonobenzylether und Salzsäuregas.

Ausbeute: 11% der Theorie,

$C_{30}H_{29}N_5O_5S \times HCl$ (571.66/608.12)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 572$.

10

Beispiel 255

4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-carboxymethylamino-1-methylindol-2-yl)-methyl]-N-hydroxybenzamidin

15

260 mg (0.5 mMol) 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-carboxymethylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzonitril werden zusammen mit 14 ml Methanol, 139 mg Hydroxylamin-hydrochlorid, 105 mg Natriumcarbonat und 1 ml Wasser 24 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösemittel wird abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Salzsäure angesäuert. Die ausgefallene Substanz wird abgesaugt und getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/6 bis 30% Ethanol eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

20

Ausbeute: 180 mg (67% der Theorie),

$C_{28}H_{25}N_5O_5S$ (543.61)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 544$

$(M+Na)^+ = 566$.

25

Beispiel 256

4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-N,N-bis-(n-octyloxycarbonyl)benzamidin

30

Hergestellt analog Beispiel 97 aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid, Chlorameisensäure-n-octylester und Kaliumcarbonat in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 19% der Theorie,

$C_{48}H_{61}N_5O_8S$ (868.11)

Massenspektrum: $(M)^+ = 868$.

35

Beispiel 257

4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-N-(n-octyloxycarbonyl)benzamidin

40

Hergestellt analog Beispiel 97 aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid, Chlorameisensäure-n-octylester und Kaliumcarbonat in Tetrahydrofuran.

45

Ausbeute: 16% der Theorie,

$C_{39}H_{45}N_5O_6S$ (711.89)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 712$

$(M+H+Na)^{++} = 367.7$.

Beispiel 258

50

4-[(5-(Methoxycarbonylmethyloxymethyl)carbonyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Methoxycarbonylmethyloxymethyl) carbonyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Methanol.

55

Ausbeute: 49% der Theorie,

$C_{27}H_{32}N_4O_4 \times HCl$ (476.58/513.04)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 477$

$(M+2H)^{++} = 239$

$(M+H+Na)^{++} = 250$.

60

Beispiel 259

4-[(5-(Ethoxycarbonylmethylamino)carbonyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

65

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Ethoxycarbonylmethylamino)carbonyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-in-

dol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 79% der Theorie,
 $C_{27}H_{33}N_5O_3 \times HCl$ (475.6/512.06)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 476$

5 $(M+H+Na)^{++} = 250$.

Beispiel 260

4-[(5-(Carboxymethylamino)carbonyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

10 Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(Ethoxycarbonylmethylamino) carbonyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.

Ausbeute: 79% der Theorie,
 $C_{25}H_{29}N_5O_3 \times HCl$ (447.54/484.0)

15 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 448$

$(M+Na)^+ = 470$

$(M+H+Na)^{++} = 235.6$.

Beispiel 261

20 4-[(5-(Carboxymethyloxymethyl)carbonyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(Ethoxycarbonylmethyloxymethyl)carbonyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.

25 Ausbeute: 43% der Theorie,
 $C_{26}H_{30}N_4O_4 \times HCl$ (462.55/499.01)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 463$

$(M+2H)^{++} = 232$

30 $(M+H+Na)^{++} = 243$.

Beispiel 262

35 4-[(6-(Chinolin-8-yl)-sulfonylamino-3-methyl-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 3-Methyl-2-tributylzinn-benzofuran

Hergestellt analog Beispiel 237a aus 3-Methylbenzofuran, n-Butyllithium in Tetrahydrofuran und Tributylzinnchlorid.

Ausbeute: 100% der Theorie,

40 R_f -Wert: 0.73 (Kieselgel; Petrolether)

$C_{21}H_{34}OSn$ (421.19)

Massenspektrum: $M^+ = 422$.

b. 4-(3-Methyl-benzofuran-2-yl)methyl-benzonitril

45 Hergestellt analog Beispiel 237b aus 3-Methyl-2-tributylzinnbenzofuran, 4-(Brommethyl)-benzonitril und Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 49% der Theorie,

R_f -Wert: 0.57 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4 : 1).

50

c. 4-(3-Methyl-6-nitro-benzofuran-2-yl)methyl-benzonitril

4.3 g (17.4 mMol) 4-(3-Methyl-benzofuran-2-yl)methyl-benzonitril werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst und bei $-50^\circ C$ innerhalb 30 Minuten mit einer Lösung von 9.0 g (34.8 mMol) Zinn(IV)chlorid in 22 g (34.8 mMol) rauchender Salpetersäure versetzt. Nach 2 Stunden bei $-50^\circ C$ wird mit Methylenchlorid und Wasser extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, mit Methylenchlorid eluiert, die gewünschten Fraktionen vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 2.5 g (49% der Theorie),

R_f -Wert: 0.79 (Kieselgel; Methylenchlorid).

60

d. 4-(3-Methyl-6-amino-benzofuran-2-yl)methyl-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 189d aus 4-(3-Methyl-6-nitrobenzofuran-2-yl)methyl-benzonitril und Raney-nickel/Wasserstoff in Methanol/Methylenchlorid.

65 Ausbeute: 64% der Theorie,

R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel; Methylenchlorid).

e. 4-[(6-(Chinolin-8-yl)-sulfonylamino-3-methyl-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(3-Methyl-6-amino-benzofuran-2-yl)methyl-benzonitril und Chinolin-8-sulfonsäurechlorid in Pyridin.

Ausbeute: 17% der Theorie,

R_F-Wert: 0.66 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 95 : 5).

5

f. 4-[(6-(Chinolin-8-yl)-sulfonylamino-3-methyl-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(6-(Chinolin-8-yl)-sulfonylamino-3-methyl-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 59% der Theorie,

C₂₆H₂₂N₄O₃S × HCl (470.56/507.03)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 471.

10

15

Beispiel 263

4-[(6-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-3-methyl-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

20

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(6-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-3-methyl-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 41% der Theorie,

C₃₀H₂₈N₄O₅S × HCl (556.65/593.12)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 557

(M+2H)⁺⁺ = 279

(M+H+Na)⁺⁺ = 290.

25

Beispiel 264

30

4-[(6-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-carboxymethylamino-3-methylbenzofuran-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(6-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-3-methyl-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.

Ausbeute: 83% der Theorie,

C₂₈H₂₄N₄O₅S × HCl (528.6/565.06)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 529

(M+Na)⁺ = 551

(M+H+Na)⁺⁺ = 276.

35

40

Beispiel 265

4-[(6-(Chinolin-8-yl)-sulfonylamino-3-brom-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-(Benzofuran-2-yl)methyl-benzonitril

45

10.4 g (77.3 mMol) 2-Cumaranon werden in 200 ml Xylol gelöst und nach Zugabe von 32 g (77.3 mMol) 4-Cyanobenzyl-triphenylphosphoniumchlorid und 8.7 g (77.3 mMol) Kalium-tert.butylat unter Stickstoffatmosphäre 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösemittel wird abdestilliert, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Kieselgel versetzt und eingedampft. Anschließend wird an Kieselgel chromatographiert und mit Petrolether/Essigester (8 : 2) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 17.0 g (94% der Theorie),

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4 : 1).

50

b. 4-(3-Brom-benzofuran-2-yl)methyl-benzonitril

55

Zu einer Lösung von 1.2 g (5 mMol) 4-(Benzofuran-2-yl)methylbenzonitril in 25 ml Methylenchlorid wird bei 2°C eine Lösung von 0.8 g (5 mMol) Brom in 5 ml Tetrachlorkohlenstoff zugetropft. Die Lösung wird 90 Minuten bei 2°C gerührt, der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig Methylenchlorid gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 1.1 g (70% der Theorie),

R_F-Wert: 0.57 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4 : 1).

60

c. 4-(3-Brom-6-nitro-benzofuran-2-yl)methyl-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 262c aus 4-(3-Brom-benzofuran-2-yl)-methyl-benzonitril und Zinn(IV)chlorid/rauchender Salpetersäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 30% der Theorie,

R_F-Wert: 0.71 (Kieselgel; Methylenchlorid).

65

d. 4-(6-Amino-3-brom-benzofuran-2-yl)methyl-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 189d aus 4-(3-Brom-6-nitro-benzofuran-2-yl)methyl-benzonitril und Raney-nickel/Wasserstoff in Methylenchlorid/Methanol.

- 5 Ausbeute: 59% der Theorie,
R_F-Wert: 0.25 (Kieselgel; Methylenchlorid).

e. 4-[(6-(Chinolin-8-yl)-sulfonylamino-3-brom-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzonitril

- 10 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(6-Amino-3-brom-benzofuran-2-yl)methyl-benzonitril und Chinolin-8-sulfonsäurechlorid in Pyridin.
Ausbeute: 93% der Theorie,
R_F-Wert: 0.7 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 95 : 5).

15 f. 4-[(6-(Chinolin-8-yl)-sulfonylamino-3-brom-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(6-(Chinolin-8-yl)-sulfonylamino-3-brom-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

- 20 Ausbeute: 42% der Theorie,
C₂₅H₁₉BrN₄O₃S × HCl (535.44/571.9)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 535/7 (Cl).

Beispiel 266

- 25 4-[(6-(1.2.3.4-Tetrahydrochinolin-8-yl)-sulfonylamino-3-brombenzofuran-2-yl)-methyl]-benzamidin und 4-[(6-(1.2.3.4-Tetrahydrochinolin-8-yl)-sulfonylamino-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzamidin

0.18 g (0.336 mMol) 4-[(6-(Chinolin-8-yl)-sulfonylamino-3-brom-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid werden in 10 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 200 mg Palladium auf Aktivkohle 60 Minuten mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Lösemittel eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol/Eisessig 95 : 5 : 0.1 und 90 : 10 : 0.1 eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereint und eingedampft.

- 30 Ausbeute: 30 mg (18% der Theorie)
C₂₅H₂₃BrN₄O₃S (539.47)
35 Massenspektrum: (M₂+H)⁺ = 539/41 (Br)
C₂₅H₂₄N₄O₃S (460.57)
Massenspektrum: (M₁+H)⁺ = 461
als Gemisch im Verhältnis 1 : 1.

Beispiel 267

40 4-[(6-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-3-brom-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

- 45 a. 4-[(6-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-3-brom-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzonitril

1.0 g (2 mMol) 4-[(6-(Chinolin-8-yl)-sulfonylamino-3-brombenzofuran-2-yl)-methyl]-benzonitril werden in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 100 mg (2 mMol) Natriumhydrid (50% in Öl) 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden unter Stickstoffatmosphäre 0.22 ml (2 mMol) Bromessigsäureethylester zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt, mit Essigester verdünnt und mit Natriumchloridlösung gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Petrolether/Essigester (90 : 10 und 75 : 25) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereint und eingedampft.

- 50 Ausbeute: 420 mg (35% der Theorie),
55 R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1 : 1).

b. 4-[(6-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-3-brom-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

- 60 Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(6-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-3-brom-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

- Ausbeute: 43% der Theorie,
C₂₉H₂₅BrN₄O₅S × HCl (621.53/658.0)
65 Massenspektrum: (M+H)⁺ = 621/23 (Br).

Beispiel 268

4-[(6-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-carboxymethylamino-3-ethoxy-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(6-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-ethoxycarbonylmethylamino-3-brom-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol. 5
 Ausbeute: 90% der Theorie,
 $C_{29}H_{26}N_4O_6S \times HCl$ (558.63/595.09)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 559$
 $(M+Na)^+ = 5816$. 10

Beispiel 269

4-[(5-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl-benzimidazol-1-yl)methyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid 15

a. 3-(1H-Benzimidazol-2-yl)-propionsäure-ethylester

In eine Suspension von 10 g (52.5 mMol) 2-Benzimidazol-propionsäure in 250 ml absolutem Ethanol wird unter Rückfluß 1 Stunde Salzsäuregas eingeleitet. Danach wird eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und mit konzentriertem Ammoniak alkalisch gestellt. Anschließend wird mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. 20
 Ausbeute: 10.2 g (89% der Theorie).

b. 3-[1-(4-Chloro-3-nitro-benzyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-propionsäure-ethylester 25

Hergestellt analog Beispiel 231b aus 3-(1H-Benzimidazol-2-yl)-propionsäure-ethylester, Methansulfonsäure-4-chlor-3-nitrobenzylester und Kalium-tert.butylat in Dimethylsulfoxid.
 Ausbeute: 75% der Theorie,
 R_F -Wert: 0.54 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1). 30

c. N-Methyl-3-[1-(4-methylamino-3-nitro-benzyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-propionamid

Hergestellt analog Beispiel 7b aus 3-[1-(4-Chloro-3-nitro-benzyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-propionsäure-ethylester und Methylaminlösung bei 80°C. 35
 Ausbeute: 99% der Theorie,
 R_F -Wert: 0.21 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1).

d. 3-[1-(4-Methylamino-3-nitro-benzyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-propionsäure 40

4.5 g (12.2 mMol) N-Methyl-3-[1-(4-methylamino-3-nitro-benzyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-propionamid werden in 100 ml halbkonz. Salzsäure 3 Stunden bei 100°C gerührt. Anschließend wird abgekühlt, das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.
 Ausbeute: 4.1 g (95% der Theorie),
 R_F -Wert: 0.12 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1). 45

e. 3-[1-(4-Methylamino-3-nitro-benzyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-propionsäure-ethylester

Hergestellt aus 3-[1-(4-Methylamino-3-nitro-benzyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-propionsäure und Salzsäuregas in Ethanol. 50
 Ausbeute: 93% der Theorie,
 R_F -Wert: 0.33 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1).

f. 3-[1-(3-Amino-4-methylamino-benzyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-propionsäure-ethylester 55

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 3-[1-(4-Methylamino-3-nitro-benzyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-propionsäure-ethylester und Palladium auf Aktivkohle in Methanol/Methylenchlorid.
 Ausbeute: 100% der Theorie.

g. 4-[(5-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl-benzimidazol-1-yl)methyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril 60

Hergestellt analog Beispiel 24f aus 3-[1-(3-Amino-4-methylamino-benzyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-propionsäure-ethylester, 4-Cyanophenylessigsäure und N,N'-Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran, Eisessig.
 Ausbeute: 100% der Theorie. 65

h. 4-[(5-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl-benzimidazol-1-yl)methyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(2-Ethoxycarbonylethyl-benzimidazol-1-yl)methyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 58% der Theorie,
 $C_{29}H_{30}N_6O_2 \times HCl$ (494.6/531.07)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 495$

$(M+2H)^{++} = 248$

$(2M+H)^+ = 989$.

Beispiel 270

4-[(5-(2-Carboxy-ethyl-benzimidazol-1-yl)methyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(2-Ethoxycarbonylethyl-benzimidazol-1-yl)methyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.

Ausbeute: 78% der Theorie,
 $C_{27}H_{26}N_6O_2 \times HCl$ (466.55/503.01)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 467$

$(M+Na)^+ = 489$.

Beispiel 271

4-[(5-(Imidazol-1-yl)methyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-[(5-(Imidazol-1-yl)methyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 52% der Theorie,

$C_{20}H_{20}N_6 \times HCl$ (344.4/380.9)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 345$

$(M+2H)^{++} = 173$.

Beispiel 272

4-[(5-(2-Ethyl-4-methyl-imidazol-1-yl)methyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(2-Ethyl-4-methylimidazol-1-yl)methyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 30% der Theorie,

$C_{23}H_{26}N_6 \times 2 HCl$ (386.5/459.42)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 387$

$(M+2H)^{++} = 194$.

Beispiel 273

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung

Wirkstoff	75,0 mg
Mannitol	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 10,0 ml

Herstellung

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 274

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung

Wirkstoff	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 2,0 ml

5

10

Herstellung

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.
Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

15

Beispiel 275

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	2,0 mg
	<u>215,0 mg</u>

20

25

30

Herstellung

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe. Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

35

Beispiel 276

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	4,0 mg
	<u>600,0 mg</u>

40

45

50

Herstellung

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe. Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

55

Beispiel 277

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	2,0 mg
	<u>160,0 mg</u>

60

65

Herstellung

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben. Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel 278

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3) Milchezucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	4,0 mg
	<u>430,0 mg</u>

Herstellung

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben. Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

Beispiel 279

Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

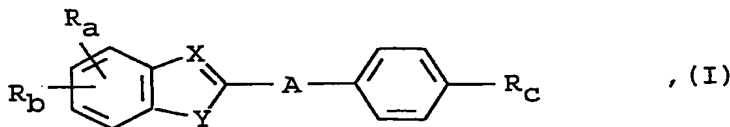
Wirkstoff	100,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460,0 mg
Polyethylensorbitanmonostearat	840,0 mg
	<u>2000,0 mg</u>

Herstellung

Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Patentansprüche

1. 5-gliedrige heterocyclische kondensierte Benzoderivate der allgemeinen Formel



in der

A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Carbonyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe mono- oder disubstituierte Methylengruppe,

X ein Stickstoffatom oder eine -R₁C= Gruppe, in der

R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe darstellt,

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -R₂N- Gruppe, in der

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₅-Alkylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituierte Phenylgruppe substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkoxycarbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist, oder

eine n-C₂₋₄-Alkylgruppe, die endständig durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-C₁₋₃-Alkyl-piperazinogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten cyclischen Reste zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein können,

R_a ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

R_6 eine R_3 -CO- C_{3-5} -cycloalkylen-, R_3 -SO₂-NR₄-, R_3 -CO-NR₄-, R_5 NR₆-CO-, R_5 NR₆-SO₂- oder R_5 NR₆-CO- C_{3-5} -cycloalkylen-Gruppe, in denen
 R_3 eine C_{1-6} -Alkyl- oder C_{5-7} -Cycloalkylgruppe,
 eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine C_{5-7} -Cycloalkyl-, Phenyl-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -Alkyl)-amino-, Carboxy- C_{1-3} -alkylamino-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonylamino-, Phenylsulfonylamino- oder Tetrazolylgruppe substituiert ist, 5
 eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkoxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkoxygruppe substituiert ist,
 eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine Imidazolyl- oder Benzimidazolylgruppe substituiert ist, wobei der Imidazolteil der vorstehend erwähnten Gruppen durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen oder durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann, 10
 eine durch eine durch C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Trifluormethyl-, Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppen gegebenenfalls mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine durch eine durch 3 oder 4 Methylgruppen substituierte Phenylgruppe, eine Naphthyl-, Pyridinyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe,
 R_4 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-5} -Alkyl- oder C_{5-7} -Cycloalkylgruppe, 15
 eine C_{1-5} -Alkylgruppe, die durch eine Carboxygruppe oder durch eine C_{1-5} -Alkoxy-carbonylgruppe, in der der Alkoxylteil in 2- oder 3-Stellung zusätzlich durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, substituiert ist,
 eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine Aminocarbonyl-, Hydroxyaminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl- oder C_{5-7} -Alkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist, wobei der C_{6-7} -Alkyleniminoteil zusätzlich in 4-Stellung durch eine Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, 20
 eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkoxy-carbonyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkoxy-carbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl-, N-(C_{1-3} -Alkyl)- C_{1-3} -alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl-, Morpholinocarbonyl- oder 4-(C_{1-3} -Alkyl)-piperazinocarbonylgruppe substituiert ist, 25
 eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)- C_{1-3} -alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe, die an einem Kohlenstoffatom des Alkylaminoteils jeweils zusätzlich durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppe substituiert sind, substituiert ist,
 eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist, in der ein Alkylteil zusätzlich in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, 30
 eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine 4-(Morpholinocarbonyl- C_{1-3} -alkyl)-piperazinocarbonyl-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-pyrrolidinyl- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-piperidinylgruppe substituiert ist, oder
 eine n- C_{2-4} -Alkylgruppe, die endständig durch eine Di-(C_{1-3} -Alkyl)-amino-, C_{5-7} -Alkylenimino- oder Morpholinogruppe substituiert ist, 35
 R_5 eine C_{1-5} -Alkyl- oder C_{5-7} -Cycloalkylgruppe,
 eine Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe, die im Alkylteil durch ein Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppe substituiert sein kann,
 eine n- C_{2-4} -Alkylgruppe, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, 40
 eine durch eine durch C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Trifluormethyl-, Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppen gegebenenfalls mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine durch 3 oder 4 Methylgruppen substituierte Phenylgruppe, eine Naphthyl-, Pyridinyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe,
 R_6 eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C_{1-5} -Alkylgruppe, 45
 eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist, oder
 eine n- C_{2-4} -Alkylgruppe, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, oder 50
 einer der Reste R_5 oder R_6 ein Wasserstoffatom, wobei der andere der Reste die für R_5 und R_6 vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, oder
 R_5 und R_6 zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, die zusätzlich durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxy- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein können oder an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Benzolring ankondensiert sein kann, darstellen, 55
 oder R_6 eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder C_{5-7} -Cycloalkylaminogruppe, die am Stickstoffatom durch eine Phenylaminocarbonyl-, N-Phenyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylamino- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, N-(C_{3-5} -Cycloalkyl)- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl-, N-(Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl-, N-(C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl- C_{3-5} -cycloalkylaminogruppe substituiert ist, 60
 eine in 4-Stellung durch eine Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituierte Piperidinogruppe,
 eine in 4-Stellung durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Piperazinogruppe,
 eine C_{2-4} -Alkylsulfonylgruppe, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert ist,
 eine 4-Oxo-3,4-dihydro-phthalazinyl-1-yl- oder 4-Oxo-2,3-diazaspiro[5.5]undec-1-en-1-yl-Gruppe, 65
 eine durch eine C_{5-7} -Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituierte Methylgruppe, in der die Methylgruppe durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxy- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert ist,
 eine durch eine C_{3-5} -Cycloalkyl- oder C_{3-5} -Alkylgruppe substituierte Carbonyl- oder Methylgruppe, wobei der Cy-

cloalkylteil zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann und der Methylteil durch eine C₁₋₃-Alkoxy- oder C₁₋₄-Alkylaminogruppe substituiert ist, eine C₅₋₇-Cycloalkyl-N-(carboxy-C₁₋₃-alkoxy)-iminomethylen- oder C₅₋₇-Cycloalkyl-N-(C₁₋₃-alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy)-iminomethylen-Gruppe, die im Cycloalkylteil jeweils zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein können,

eine Phosphinylgruppe, die durch eine C₁₋₆-Alkyl- oder C₅₋₇-Cycloalkylgruppe und durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkoxygruppe substituiert ist, eine Piperidinogruppe, in der in 2-Stellung eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₅-Alkylgruppe substituierte Tetrazolylgruppe, eine durch eine durch C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppen gegebenenfalls mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Phenylsulfonylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Sufimido-Gruppe, die am Schwefelatom durch eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe substituiert ist und am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C₂₋₄-Alkanoyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₂₋₄-alkanoyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₂₋₄-alkanoylgruppe substituiert sein kann,

eine in 1-Stellung durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Imidazolylgruppe, welche zusätzlich durch eine C₁₋₅-Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine C₅₋₇-Cycloalkylaminocarbonylgruppe substituiert ist, oder

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine 1-Imidazolylgruppe, wobei der Imidazolylteil zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, oder durch eine in 2-Stellung durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte 1-Benzimidazolylgruppe substituiert ist, und

R_c eine Cyanogruppe oder eine Amidinogruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen, durch eine oder zwei C₁₋₈-Alkoxy-carbonylgruppen oder durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein kann, bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

2. 5-gliedrige heterocyclische kondensierte Benzoderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen A eine gegebenenfalls durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Methylengruppe, eine Carbonyl- oder Iminogruppe,

X ein Stickstoffatom oder eine -R₁C= Gruppe, in der

R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe darstellt,

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -R₂N- Gruppe, in der

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₅-Alkylgruppe,

eine Benzylgruppe, die im Phenylteil durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert sein kann, eine C₁₋₅-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-carbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist, oder

eine n-C₂₋₄-Alkylgruppe, die endständig durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino- oder Morpholinogruppe substituiert ist,

R_a ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R_b eine R₃-CO-C₃₋₅-cycloalkyl-, R₃-SO₂-NR₄-, R₃-CO-NR₄-, R₅NR₆-CO-, R₅NR₆-SO₂- oder R₅NR₆-CO-C₃₋₅-cycloalkyl-Gruppe, in denen

R₃ eine C₁₋₄-Alkyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder Benzylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Tetrazolyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonylaminogruppe substituiert ist, eine durch eine durch Methyl-, Methoxy-, Trifluormethyl-, Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppen gegebenenfalls mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine

durch eine durch 3 oder 4 Methylgruppen substituierte Phenylgruppe, eine Naphthyl-, Pyridinyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₅-Alkyl- oder C₅₋₇-Cycloalkylgruppe,

eine C₁₋₅-Alkylgruppe, die durch eine Carboxygruppe oder durch eine C₁₋₅-Alkoxy-carbonylgruppe, in der der Alkoxyteil in 2- oder 3-Stellung zusätzlich durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Aminocarbonyl-, Hydroxyaminocarbonyl- oder Piperidinocarbonylgruppe substituiert ist, wobei der Piperidinenteil zusätzlich in 4-Stellung durch eine Dimethylaminogruppe substituiert sein kann,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, Morpholinocarbonyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinocarbonylgruppe substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe, die an einem Kohlenstoffatom des Alkylaminoteils jeweils zusätzlich durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert sind,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist, in der ein Alkylteil zusätzlich in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine 4-(Morpholinocarbonyl-C₁₋₃-alkyl)-piperazinocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-pyrrolidinylgruppe substituiert ist, oder

eine n-C₂₋₃-Alkylgruppe, die endständig durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, C₅₋₇-Alkylenimino- oder Morpholino-

gruppe substituiert ist,
 R₅ eine C₁₋₅-Alkyl- oder C₅₋₇-Cycloalkylgruppe,
 eine Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die im Alkylteil durch ein Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert sein kann,
 eine Phenyl-, Naphthyl-, Pyridinyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe und 5
 R₆ eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C₁₋₅-Alkylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkyloxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist, eine n-C₂₋₃-Alkylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, oder 10
 einer der Reste R₅ oder R₆ ein Wasserstoffatom, wobei der andere der Reste die für R₅ und R₆ vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, oder
 R₅ und R₆ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, an die zusätzlich über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Benzolring ankondensiert sein kann, darstellen, 15
 oder R₆ eine Amino-, Methylamino-, Cyclopentylamino- oder Cyclohexylaminogruppe, die jeweils am Stickstoffatom durch eine Phenylaminocarbonyl-, N-Phenyl-methylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylaminomethylcarbonyl-, Hydroxycarbonylmethylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkyloxycarbonylmethylaminocarbonylgruppe substituiert sind,
 eine in 4-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituierte Piperidinogruppe, 20
 eine in 4-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Piperazinogruppe,
 eine C₂₋₃-Alkylsulfonylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, eine 4-Oxo-3,4-dihydro-phthalazinyl-1-yl- oder 4-Oxo-2,3-diazaspiro[5.5]undec-1-en-1-yl-Gruppe,
 eine durch eine Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder C₃₋₅-Alkylgruppe substituierte Carbonyl- oder Methylgruppe, in denen der Methylteil durch eine C₁₋₃-Alkoxy- oder C₁₋₄-Alkylaminogruppe substituiert ist und der Cycloalkylteil 25
 zusätzlich durch eine Methyl-, Carboxymethyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylmethylgruppe substituiert sein kann, eine Cyclohexyl-N-(carboxymethoxy)-iminomethylen- oder Cyclohexyl-N-(C₁₋₃-alkoxy-carbonylmethoxy)-imino-methylengruppe, die im Cyclohexylteil jeweils zusätzlich durch eine Methylgruppe substituiert sein können, eine Phosphinylgruppe, die durch eine C₃₋₆-Alkylgruppe und durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxymethoxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylmethoxygruppe substituiert ist, 30
 eine Piperidinogruppe, in der in 2-Stellung eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,
 eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₅-Alkylgruppe substituierte Tetrazolylgruppe,
 eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Phenyl- oder Phenylsulfonylgruppe, 35
 eine Sufimidoylgruppe, die am Schwefelatom durch eine Cyclohexylgruppe substituiert ist und am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C₂₋₄-Alkanoyl-, Carboxymethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonylmethyl-, Carboxy-C₂₋₃-alkanoyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₂₋₃-alkanoylgruppe substituiert sein kann,
 eine in 1-Stellung durch eine Carboxymethyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylmethylgruppe substituierte Imidazolylgruppe, welche zusätzlich durch eine C₁₋₅-Alkylgruppe substituiert sein kann,
 eine C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine C₅₋₇-Cycloalkylaminocarbonylgruppe substituiert ist, oder 40
 eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine 1-Imidazolylgruppe, wobei der Imidazolylteil zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, oder durch eine in 2-Stellung durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte 1-Benzimidazolylgruppe substituiert ist, und
 R_c eine Cyanogruppe oder eine Amidinogruppe, die durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen, durch eine oder zwei 45
 C₁₋₈-Alkoxy-carbonylgruppen oder durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

3. 5-gliedrige heterocyclische kondensierte Benzoderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen A eine Methylen- oder Iminogruppe,
 X ein Stickstoffatom oder eine -R₁C= Gruppe, in der 50
 R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methylgruppe darstellt,
 Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -R₂N- Gruppe, in der
 R₂ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Benzyl-, 4-Carboxybenzyl- oder 4-Methoxycarbonylbenzylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist, 55
 eine Methylgruppe, die durch eine Carboxymethylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylmethylaminocarbonylgruppe substituiert ist, oder
 eine n-C₂₋₃-Alkylgruppe, die endständig durch eine Morpholinogruppe substituiert ist,
 R_a ein Wasserstoffatom,
 R_b eine R₃-CO-(1,1-cyclopropylen)-, R₃-SO₂-NR₄-, R₃-CO-NR₄-, R₅NR₆-CO-, R₅NR₆-SO₂- oder R₅NR₆-CO-C₃₋₅-(1,1-cyclopropylen)-Gruppe, in denen 60
 R₃ eine C₁₋₃-Alkyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe,
 eine Methylgruppe, die durch eine Tetrazolyl-, Carboxymethoxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonylmethoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonylaminogruppe substituiert ist,
 eine Phenyl-, Naphthyl-, Pyridinyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe,
 R₄ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder Cyclopentylgruppe, 65
 eine C₁₋₅-Alkylgruppe, die durch eine Carboxygruppe oder durch eine C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist, eine Methylgruppe, die durch eine 4-Dimethylamino-piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, 4-Methylpiperazino- oder 4-Morpholinocarbonylmethyl-piperazinocarbonylgruppe substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-methylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxymethylaminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonylmethylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkoxy-carbonylmethylaminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist, in der ein Alkylteil zusätzlich in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxymethylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylmethylaminocarbonylgruppe substituiert ist, in der die Methylgruppe des Methylaminoteils jeweils zusätzlich durch eine Aminocarbonylmethylgruppe substituiert ist,

eine n-C₂₋₃-Alkylgruppe, die endständig durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino- oder Morpholinogruppe substituiert ist,

R₅ eine C₁₋₅-Alkyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, Naphthyl-, Pyridinyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe,

R₆ eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C₁₋₅-Alkylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Carboxymethylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylmethylaminocarbonylgruppe substituiert ist, oder

R₅ und R₆ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine durch eine Carboxymethyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-methylgruppe substituierte Pyrrolidinogruppe oder eine Pyrrolidinogruppe, an die zusätzlich über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Benzolring ankondensiert ist, darstellen,

oder R_b eine N-Pyrrolidinocarbonyl-methylamino-, Phenylsulfonyl-, 4-Oxo-2,3-diaza-spiro[5.5]undec-1-en-1-yl- oder C₃₋₅-Alkyl-tetrazolylgruppe,

eine Cyclohexylcarbonylgruppe, die durch eine Methyl-, Carboxymethyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylmethylgruppe substituiert ist,

eine Cyclohexyl-N-(carboxymethoxy)-iminomethylen- oder Cyclohexyl-N-(C₁₋₃-alkoxy-carbonylmethoxy)-iminomethylen-Gruppe, die im Cyclohexylteil jeweils zusätzlich durch eine Methylgruppe substituiert ist,

eine Phosphinylgruppe, die durch eine C₃₋₆-Alkylgruppe und durch eine C₁₋₃-Alkoxy-methoxygruppe substituiert ist,

eine Sufimidoylgruppe, die am Schwefelatom durch eine Cyclohexylgruppe und am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C₂₋₄-Alkanoylgruppe substituiert ist, und

R_c eine Amidinogruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

4. 5-gliedrige heterocyclische kondensierte Benzoderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen A eine Methylengruppe,

X ein Stickstoffatom oder eine -HC= Gruppe,

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -R₂N- Gruppe, in der

R₂ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Benzyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylmethylgruppe darstellt,

R_a ein Wasserstoffatom,

R_b eine R₅NR₆-SO₂-, R₅NR₆-CO-, R₃-SO₂-NR₄-, R₃-CO-NR₄- oder R₅NR₆-CO-C₃₋₅-(1,1-cyclopropylen)-Gruppe, in denen

R₃ eine Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, Naphthyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe oder eine Methylgruppe, die durch eine Carboxymethylamino-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonylmethylamino-, Carboxymethoxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonylmethoxy- oder Tetrazolylgruppe substituiert ist,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Morpholinocarbonyl-, 4-Dimethylamino-piperidinocarbonyl-, 4-Methyl-piperazinocarbonyl-, 4-Morpholinocarbonylmethyl-piperazinocarbonyl-, Carboxymethylaminocarbonyl-, N-Methyl-carboxymethylaminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonylmethylaminocarbonyl-, N-Methyl-C₁₋₃-alkoxy-carbonylmethylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-aminocarbonyl-, N-(1-Carboxy-2-aminocarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl- oder N-(1-C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-2-aminocarbonyl-ethyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist, oder eine Cyclopentylgruppe,

R₅ eine C₁₋₅-Alkyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe und

R₆ C₁₋₅-Alkylgruppe, die endständig durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert sein kann, oder C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Methylaminocarbonyl-, Carboxymethylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylmethylaminocarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Dimethylaminogruppe substituiert ist, oder

R₅ und zusammen mit R₆ und dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Pyrrolidinogruppe oder eine Pyrrolidinogruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Benzolring ankondensiert ist, darstellen,

oder R_b eine N-Pyrrolidinocarbonyl-methylamino-, Phenylsulfonyl-, 4-Oxo-2,3-diaza-spiro[5.5]undec-1-en-1-yl- oder C₃₋₅-Alkyl-tetrazolylgruppe,

eine Cyclohexylcarbonylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Methyl-, Carboxymethyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylmethylgruppe substituiert ist,

eine Cyclohexyl-N-(carboxymethoxy)-iminomethylen- oder Cyclohexyl-N-(C₁₋₃-alkoxy-carbonylmethoxy)-iminomethylen-Gruppe, die im Cyclohexylteil jeweils zusätzlich in 1-Stellung durch eine Methylgruppe substituiert ist,

eine Phosphinylgruppe, die durch eine C₃₋₆-Alkylgruppe und durch eine C₁₋₃-Alkoxy-methoxygruppe substituiert ist, und

R_c eine Amidinogruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

5. 5-gliedrige heterocyclische kondensierte Benzoderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen A eine Methylengruppe,

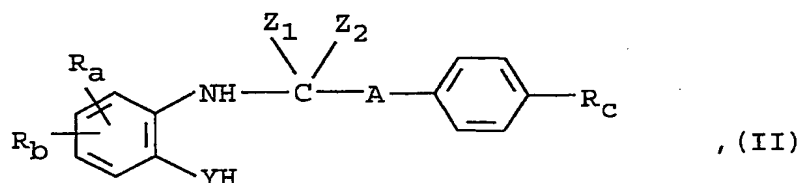
X ein Stickstoffatom oder eine -HC= Gruppe,

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -R₂N- Gruppe, in der

- R_2 ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Benzyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylmethylgruppe darstellt,
 R_a ein Wasserstoffatom,
 R_b eine $R_{5a}NR_{6a}$ -SO₂-Gruppe, in der
 R_{5a} eine C_{1-3} -Alkyl- oder Phenylgruppe und
 R_{6a} C_{1-5} -Alkylgruppe, die endständig durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stel- 5
 lung durch eine Dimethylaminogruppe substituiert ist, oder
 R_{5a} und zusammen mit R_{6a} und dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Al-
 koxy-carbonylgruppe substituierte Pyrrolidinogruppe oder eine Pyrrolidinogruppe, an die über zwei benachbarte
 Kohlenstoffatome ein Benzoring ankondensiert ist, darstellen, 10
 oder eine R_{3a} -SO₂-NR_{4a}-Gruppe, in der
 R_{3a} eine Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, Naphthyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe und
 R_{4a} ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, die durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Morpholinocar-
 bonyl-, 4-Dimethylamino-piperidinocarbonyl-, 4-Methyl-piperazinocarbonyl-, 4-Morpholinocarbonylmethyl-pipe-
 razinocarbonyl-, Carboxymethylaminocarbonyl-, N-Methyl-carboxymethylaminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- 15
 methylaminocarbonyl-, N-Methyl- C_{1-3} -alkoxy-carbonylmethylaminocarbonyl-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-N-(2-dimethyla-
 mino-ethyl)-aminocarbonyl-, N-(1-Carboxy-2-aminocarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl- oder N-(1- C_{1-3} -Alkoxy-car-
 bonyl-2-aminocarbonyl-ethyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist, darstellen,
 oder eine $R_{5b}NR_{6b}$ -CO-Gruppe, in der
 R_{5b} eine C_{3-5} -Alkyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe und
 R_{6b} eine C_{1-5} -Alkylgruppe oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Methylami- 20
 nocarbonyl-, Carboxymethylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylmethylaminocarbonylgruppe oder in 2-
 oder 3-Stellung auch durch eine Dimethylaminogruppe substituiert ist, darstellen,
 oder eine R_{3b} -CO-NR_{4b}-Gruppe, in der
 R_{3b} eine Phenylgruppe und
 R_{4b} C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist, oder 25
 R_{3b} eine Methylgruppe, die durch eine Carboxymethylamino-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonylmethylamino-, Carboxyme-
 thoxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonylmethoxy- oder Tetrazolylgruppe substituiert ist, und
 R_{4b} eine Cyclopentylgruppe darstellen,
 oder eine $R_{5c}NR_{6c}$ -CO- C_{3-5} -(1,1-cyclopropyl)-Gruppe, in der
 R_{5c} und zusammen mit R_{6c} und dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Al- 30
 koxy-carbonylgruppe substituierte Pyrrolidinogruppe oder eine Pyrrolidinogruppe, an die über zwei benachbarte
 Kohlenstoffatome ein Benzoring ankondensiert ist, darstellt,
 oder R_b eine N-Pyrrolidinocarbonyl-methylamino-, Phenylsulfonyl-, 4-Oxo-2,3-diaza-spiro[5.5]undec-1-en-1-yl-
 oder C_{3-5} -Alkyl-tetrazolylgruppe, 35
 eine Cyclohexylcarbonylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Methyl-, Carboxymethyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-
 methylgruppe substituiert ist,
 eine Cyclohexyl-N-(carboxymethoxy)-iminomethylen- oder Cyclohexyl-N-(C_{1-3} -alkoxy-carbonylmethoxy)-imino-
 methylengruppe, die im Cyclohexylteil jeweils zusätzlich in 1-Stellung durch eine Methylgruppe substituiert ist,
 eine Phosphinylgruppe, die durch eine C_{3-6} -Alkylgruppe und durch eine C_{1-3} -Alkoxy-methoxygruppe substituiert 40
 ist, und
 R_c eine Amidinogruppe bedeuten,
 deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.
6. Folgende 5-gliedrige heterocyclische kondensierte Benzoderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:
 (a) 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-(carboxymethyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-ben- 45
 zamidin,
 (b) 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonyl)-N-(carboxymethylaminoacetyl)-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-
 methyl]-benzamidin,
 (c) 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(2-dimethylamino)-ethylamino-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benza-
 midin,
 (d) 4-[(5-Benzolsulfonyl-N-(2-diethylamino)ethyl-amino-1-(carboxymethylaminocarbonyl)-methyl-1H-ben- 50
 zimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin,
 (e) 4-[(5-Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin,
 (f) 4-[(5-Methansulfonyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin,
 (g) 4-[(5-(3-Carboxy)propionyl-N-cyclopentylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin, 55
 (h) 4-[(5-(1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin
 und
 (i) 4-[(5-(Chinolin-8-yl)-sulfonyl-N-carboxymethylamino-benzthiazol-2-yl)-methyl]-benzamidin
 sowie deren Salze.
7. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, in denen R_c eine der in den
 Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Amidinogruppen darstellt. 60
8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, in denen R_c eine der in
 den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Amidinogruppen darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 7 neben gegebenen-
 falls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, in denen R_c eine der in den An- 65
 sprüchen 1 bis 6 erwähnten Amidinogruppen darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 7 zur Herstellung eines Arz-
 neimittels mit einer die Thrombinzeit verlängernden Wirkung, einer thrombinhemmenden Wirkung und einer
 Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen.
10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtche-

mischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, in denen R_c eine der in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Amidinogruppen darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß
- a) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine Cyangruppe und X ein Stickstoffatom darstellen, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



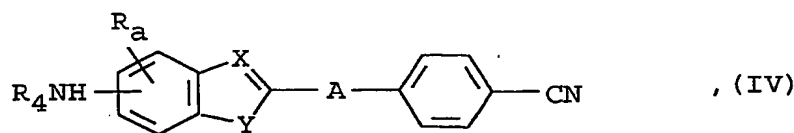
in der

R_a , R_b , A und Y wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind,

Z_1 und Z_2 , die gleich oder verschieden sein können, gegebenenfalls durch Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituierte Amino-, Hydroxy- oder Mercaptogruppen oder

Z_1 und Z_2 , zusammen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe, eine Alkylendioxy- oder Alkylendithiogruppe mit jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, cyclisiert wird oder

b) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine R_3 -SO₂-NR₄-, R_3 -CO-NR₄- oder (R_3 NR₆)CO-NR₄-Gruppe und R_c eine Cyangruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a , R_4 , A, X und Y wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, mit einer Säure der allgemeinen Formel

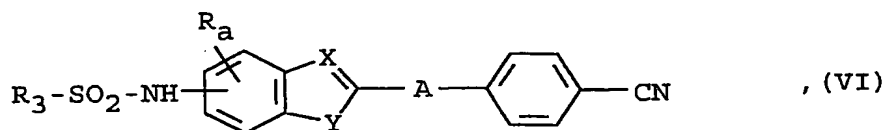
R_{10} -W-OH (V),

in der

R_{10} die für R_3 bis R_6 in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Bedeutungen aufweist und

W eine Carbonyl oder Sulfonylgruppe darstellt, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten acyliert wird oder

c) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine R_3 -SO₂-NR₄-Gruppe und R_c eine Cyangruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

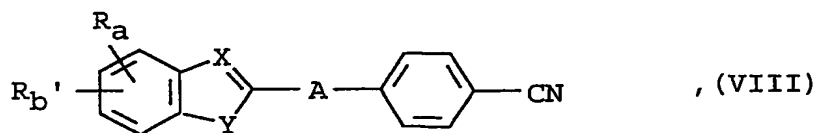
R_a , R_3 , A, X und Y wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

R_4 -Z₃ (VII),

in der

R_4 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert ist und Z_3 eine nukleofuge Austrittsgruppe bedeutet, umgesetzt wird oder

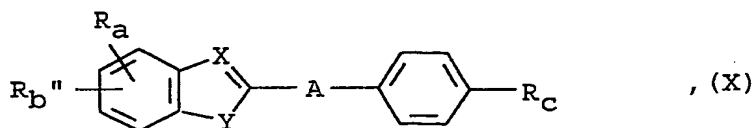
d) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine der für R_b in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Reste darstellen, der eine alkylierte Phosphinyl- und Sulfimidoylgruppe enthält, und R_c eine Cyangruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der
 R_a , R_3 , A, X und Y wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind und
 R_b eine der für R_b in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Reste, der eine Phosphinyl- und Sulfinidoylgruppe
enthält, bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

Z_4-R_{11} (IX),

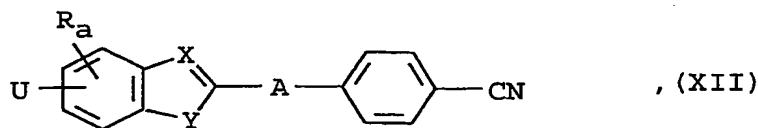
in der
 Z_4 eine nukleofuge Austrittsgruppe und
 R_{11} einen der Alkylteile bedeuten, die bei der Definition der für den Rest R_b in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten
alkylierten Phosphinyl- und Sulfinidoylgruppen erwähnt wurden, umgesetzt wird oder
e) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b einen der für R_b in den Ansprüchen 1
bis 6 erwähnten Reste, der eine acylierte Sulfinidoylgruppe enthält, darstellt, eine Verbindung der allgemeinen
Formel



in der
 R_a , R_c , A, X und Y wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind und
 R_b einen der für R_b in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Reste, der eine Sulfinidoylgruppe enthält, bedeutet,
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$HO-R_{12}$ (XI),

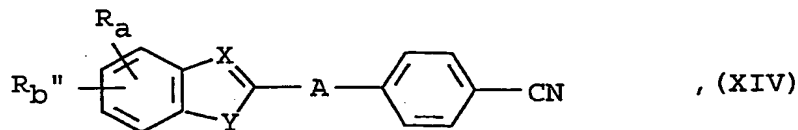
in der
 R_{12} einen der Acylteile bedeutet, die bei der Definition der für den Rest R_b in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten
acylierten Sulfinidoylgruppen erwähnt wurden, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt wird
oder
f) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine R_5NR_6-CO- , $R_5NR_6-SO_2-$,
 $R_5NR_6-CO-C_{3-5}$ -cycloalkylen- oder $R_5NR_6-CO-NR_4$ -Gruppe und R_c eine Cyangruppe darstellen, eine Verbind-
ung der allgemeinen Formel



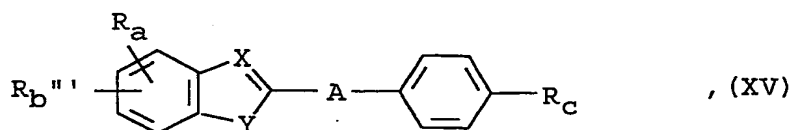
in der
 R_a , A, X und Y wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind und
U eine $HO-CO-C_{3-5}$ -cycloalkylen-, $HO-CO-$ oder $HO-SO_2-$, darstellt, oder mit deren reaktionsfähigen Deriva-
ten, mit einem Amin der allgemeinen Formel

$(R_5NR_6)-H$ (XIII),

in der
 R_5 und R_6 in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Bedeutungen aufweist, umgesetzt wird oder
g) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine R_3-CO-C_{3-5} -cycloalkylengruppe
und R_c eine Cyangruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der
 R_a , A, X und Y wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind und
 R_b eine $R_3-(HCOH)-C_{3-5}$ -cycloalkylengruppe darstellt, oxidiert wird oder
h) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b einen der für R_b in den Ansprüchen 1
bis 6 erwähnten Reste darstellt, der eine mit dem benachbarten bicyclischen Teil verknüpfte Methylgruppe ent-
hält, welche mit einer gegebenenfalls substituierten Aminogruppe substituiert ist, ein Keton der allgemeinen
Formel



in der

R_a , R_c , A, X und Y wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind und

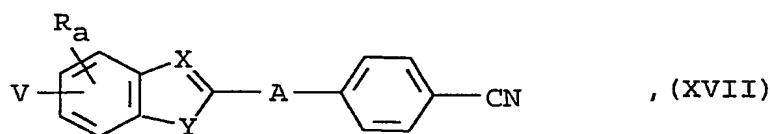
R_b einen der für R_b in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Reste darstellt, der über eine Carbonylgruppe mit dem benachbarten bicyclischen Teil verknüpft ist, mit einem Amin der allgemeinen Formel

H-R_{13} (XVI)

in der

R_{13} eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe darstellt, wie diese für R_b in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt wurde, wenn R_b eine mit dem benachbarten bicyclischen Teil über eine durch eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe substituierte Methylgruppe verknüpft ist, reaktiv aminiert wird oder

i) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b einen der für R_b in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten gegebenenfalls substituierten Phenylreste und R_c eine Cyangruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a , A, X und Y wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind und

V eine Trifluormethansulfonyloxygruppe, ein Brom- oder Jodatome darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

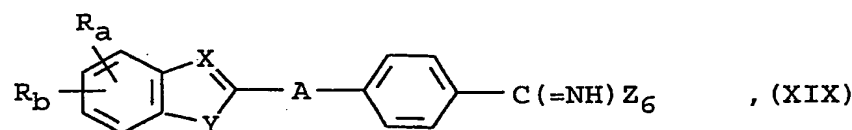
$\text{R}_{14}-\text{Z}_5$ (XVIII)

in der

R_{14} einen der für R_b in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten gegebenenfalls substituierten Phenylreste darstellt und

Z_5 einen Boronsäurerest oder eine Tri-(C_{1-3} -Alkyl)-Zinngruppe bedeutet, umgesetzt wird oder

j) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine Amidinogruppe, die durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a , R_b , A, X und Y wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind und

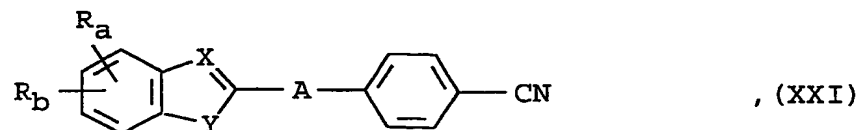
Z_6 eine Alkoxy-, Alkylthio-, Aralkoxy- oder Aralkylthiogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel

$\text{H-R}_{15}\text{NR}_{16}$ (XX),

in der

R_{15} und R_{16} , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeuten, oder mit dessen Salzen umgesetzt wird oder

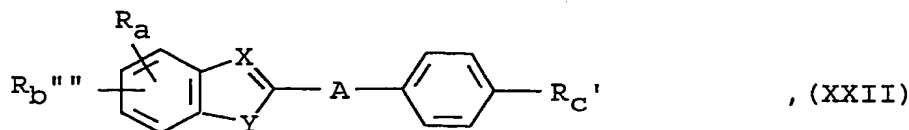
k) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine Amidinogruppe, die durch eine Hydroxygruppe substituiert ist, eine Nitil der allgemeinen Formel



in der

R_a , R_b , A, X und Y wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, mit Hydroxylamin oder dessen Salzen umgesetzt wird oder

l) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Carboxygruppe enthält und R_c wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert ist oder R_b wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert ist und R_c eine gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe oder durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



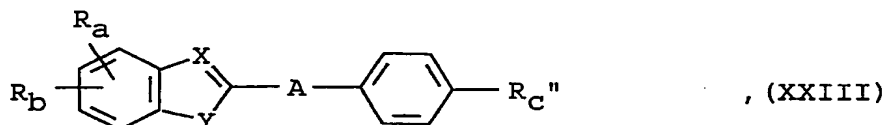
in der

R_a , A, X und Y wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind und

R_b - und R_c die für R_b und R_c in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzen, daß R_b eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe enthält und R_c wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert ist oder R_c eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe oder durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe überführbare Gruppe darstellt und R_b wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert ist,

mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird, in der R_b eine Carboxygruppe enthält und R_c wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert ist oder R_b wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert ist und R_c eine gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe oder durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe darstellt, übergeführt wird oder

m) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine Amidinogruppe, die durch eine oder zwei C_{1-8} -Alkoxy-carbonylgruppen oder durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel I



in der

R_a , R_b , A, X und Y wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind und R_c - eine Amidinogruppe bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

Z_7-R_{17} (XXIV),

in der

R_{17} eine C_{1-8} -Alkoxy-carbonylgruppe oder den Acylrest einer der in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten in vivo abspaltbaren Reste und

Z_7 eine nukleofuge Austrittsgruppe oder eine Nitrophenylgruppe bedeuten, umgesetzt wird und erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine Amidinogruppe darstellt, durch Umsetzung mit einem Halogenessigsäurederivat, anschließender Hydrolyse und Decarboxylierung in eine durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte entsprechende Amidinoverbindung übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine Hydroxyamidinogruppe darstellt, mittels katalytischer Hydrierung in eine entsprechende Amidinoverbindung übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine O-Alkyl-phosphinylgruppe enthält, mittels Etherspaltung in eine entsprechende Phosphinylverbindung übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b ein Halogenatom enthält, mittels Dehalogenierung in eine entsprechende dehalogenierte Verbindung übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Chinolylgruppe enthält, mittels katalytischer Hydrierung in eine entsprechende Tetrahydrochinolylverbindungen übergeführt wird und/oder gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

- Leerseite -